FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1981 - N° 73

Interêt d'une Vaccination par Voie Orale Contre les Pathologies Digestives dûes aux Salmonella, Shigella, et Escherichia coli

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de Dijon

et soutenue publiquement le 12 juin 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guedenet Robert

né le 13 septembre 1946

à New York, Etats-Unis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. GUERRIN, Doyen
M. J.P. DIDIER, Assesseur
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

M. J. GUYOT, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
Melle G. PALLOT, Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse	Pr. BARRY
Anatomie Pathologique	R. MICHIELS
Biochimie	P. PADIEU
Carcinologie	F. CABANNE, Doyen Honoraire
Chirurgie Générale	P. AUPECLE
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Médicale	P. CORTET
Clinique gynécologique et Obstétricale	J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile	M. ALISON
Hépato-Gastro-Entérologie	Cl. KLEPPING
Histologie	Pr. ZAHND
Maladies Infectieuses	F. DESTAING
Médecine Légale et toxicologie	A. MARIN
Pathologie Chirurgicale	C. FERRY
Pathologie Médicale	R. PUTELAT
Physiologie	J. KLEPPING
Radiologie (Diagnostic)	J.P. MABILLE
Sémiologie médicale	J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anesthésiologie	B. CAILLARD
Biochimie	J. DEDREUX
Carcinologie	J. GUERRIN
Chirurgie générale	S. BRIET G. PIGANIOL
Médecine expérimentale Immunologie	F. MARTIN
Médecine Interne	M. GAUDET P. LOUIS
Médecine préventive santé publique, Hygiène	M. CARON
Neurochirurgie	A. THIERRY
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie	J.L. NIVELON
Pharmacologie	A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie	L. JEANNIN
Physiologie	J.P. DIDIER

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique	E. JUSTRABO
Anesthésiologie	M. WILKENING
Bactériologie, virologie	A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale	G. MACK
Chirurgie Générale	J.P. FAVRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. DAVID
Dermatologie, Vénéréologie	D. LAMBERT
Endocrinologie, métabolisme, nutrition	J. M. BRUN
Gynécologie et Obstétrique	J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang	J. BONHOMME
Hépatologie- Gastro-Entérologie	J. FAIVRE
Mathématiques, statistiques, informatique médicale	Mme L. DUSSERRE
Néphrologie	G. RIFLE
Neurologie	R. DUMAS
Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive	P. GRAMMONT
O.R.L.	PH. ROMANET
Psychiatrie	P. TRAPET
Radiologie (diagnostic)	M. WEILLER D. BINNERT
Radiologie (thérapie)	J.C. HORIOT
Rhumatologie	J. STRAUSS
Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	G. MALKA

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie	J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M. CARON

MEMBRES : Monsieur le Professeur F. DESTAING
Monsieur le Professeur A. ESCOUSSE
Monsieur le Professeur Agrégé A. KAZMIERCZAK

MEMBRE INVITE : Monsieur le Docteur GISSELMANN

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur M. CARON

Qu'il soit remercié d'avoir accepté de
présider notre jury de thèse

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DESTAING

Au cours de nos années d'étude, nous avons pu bénéficier de la richesse de son enseignement qu'il nous a prodigué avec une constante et égale bienveillance.

Il nous a fait l'honneur de juger cette thèse

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ESCOUSSE

Nous avons pu apprécier, au cours de nos études, l'ampleur de ses connaissances et la clarté de son enseignement.

Il a bien voulu faire partie de notre jury, Qu'il nous permette de lui exprimer notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. KAZMIERCZAK

Il nous a apporté,avec beaucoup de compréhension, une aide très précieuse

Qu'il nous permette de lui exprimer notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GISSELMANN

Nous le remercions vivement d'avoir accepté de faire partie de notre jury,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

INTRODUCTION p. 1

CHAPITRE I - ETUDE DE DIFFERENTS MOYENS DE LUTTE CONTRE LES ENTEROBACTERIES

I - Introduction p. 5

II - Analyse épidémiologique p. 7

A - Fièvres typho-paratyphiques

A-1- Gravité clinique p. 7
A-2- Traitement et résistance p. 10
A-3- Populations à haut risque p. 14
A-4- Origine des germes p. 15
A-5- Modes de contamination p. 17

B - Salmonelloses non typho-paratyphiques p. 19

B-1- Gravité clinique p. 19
B-2- Traitement et résistance p. 22
B-3- Populations à haut risque p. 25
B-4- Origine des germes p. 28
B-5- Modes de contamination p. 30

C - Shigelloses p. 32

C-1- Gravité clinique p. 32
C-2- Traitement et résistance p. 34
C-3- Populations à haut risque p. 36
C-4- Origine des germes p. 37
C-5- Modes de contamination p. 38

D - Gastro-enterites à Escherichia coli p. 41

D-1- Gravité clinique p. 41
D-2- Traitement et résistance p. 45
D-3- Populations à haut risque p. 47
D-4- Origine des germes p. 49
D-5- Modes de contamination p. 49

III - Réflexions sur les modes d'action possibles p. 51

A - L'amélioration des conditions d'hygiène p. 51

A-1- Pays en voie de développement p. 51
A-2- Pays développés p. 56

B - Amélioration de la qualité des soins p. 58

C - La vaccination p. 59

IV - Conclusion p. 61

A - La gravité p. 61
B - Efficacité des modes d'action proposés p. 61
C - Bénéfices propres aux vaccinations p. 63

CHAPITRE II - INTERET ACTUEL DE LA VOIE ORALE POUR DES VACCINATIONS CONTRE LES PATHOLOGIES D'ORIGINE DIGESTIVE DUES AUX SALMONELLA, SHIGELLA ET ESCHIRICHIA COLI p. 64

I - Introduction p. 65

II - Supériorité des programmes de vaccination p. 65

III - Supériorité des pouvoirs d'immunisation p. 69

A - Physiopathologie p. 69
A-1- Introduction p. 69
A-2- Salmonella typho-paratyphiques p. 71
A-3- Salmonelloses non typho-paratyphiques p. 72
A-4- Shigelloses p. 73
A-5- Escherichia coli p. 76
Conclusion p. 80

B - Immunité locale de l'intestin p. 81
B-1- Principes généraux p. 81
B-2-Immunité locale et germes spéc. p. 89
B-3- Conclusion p. 90

CHAPITRE III -

I - Méthodologie p. 93

A - Choix de l'espèce éprouvée p. 93
B - Le vaccin p. 95
C - Critère d'efficacité p. 97
D - Rythme de vaccination p. 97

II - Vaccinations anti-salmonella typho-paraty. p. 98
A - Vaccinations parentérales p. 98
B - Vaccinations orales p. 102

III - Salmonella non typho-paratyphiques p. 106

IV - Vaccinations anti-shigella p. 107
A - Vaccins vivants atténués p. 107
A-1- Vaccins streptomycino-dépendants p. 107
A-2- Mutants hybrides p. 110
A-3- Mutants p. 111

B - Vaccins inactivés p. 112
B-1- Complets
B-2- Antigènes somatiques

C - Anatoxine p. 112

D - Conclusion p. 113

V - Vaccinations anti-E-Coli p. 114

A - Extraits antigéniques p. 114
B - Anatoxines p. 115
C - Conclusion p. 115

CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

L'intérêt de ce sujet nous semble tenir à trois choses :

1 - la morbidité et la mortalité importantes, dont sont responsables les germes entéropathogènes,

2 - le rôle préventif que représente par excellence la vaccination,

3 - les connaissances nouvelles des méthodes de défense de l'organisme, sur lesquelles ces vaccinations se basent.

La notion de vaccination par voie orale, contre les infections digestives, n'est cependant nullement récente, ayant connu un grand intérêt, notamment dans les années 1920, sous l'influence de BESREDKA. Celui-ci postulait ce qu'il appelait déjà une "immunité locale", correspondant à une sorte d'affinité élective entre l'agent infectieux et les cellules du tissu ou de l'organe. Il préconisait alors une "désensibilisation" des cellules réceptives grâce à une vaccination locale (au moyen de germes atténués, inactivés, ou de principes bactériens isolés). En ce qui concernait les maladies intestinales, ce vaccin devait donc être obligatoirement donné per os.

Cette théorie, cependant, reposait sur peu de faits précis et il manquait en particulier l'identification des facteurs de réceptivité cellulaire et des phénomènes de désensibilisation. D'autre part, l'attention des immunologistes s'orientait surtout vers les anticorps sériques dont la hausse était considérée comme seul critère valable d'une immunisation efficace.

Or, les vaccinations par voie orale ne provoquaient pas de hausse décelable d'anticorps sériques, et les anticorps contenus dans les sécrétions externes, quoique connus, étaient considérés comme résultant d'un transfert des anticorps du sérum. Les notions d'immunité locale et d'une vaccination par voie orale sont donc tombées en désuétude.

Plusieurs découvertes sont à l'origine du regain d'intérêt que connait la vaccination par voie buccale depuis plus de dix ans :

- l'individualité propre aux anticorps des sécrétions externes,

- la possibilité longtemps mise en doute, de la pénétration des antigènes microbiens à travers la muqueuse digestive,

- et la constatation qu'il n'existe pas de parallélisme entre le taux des anticorps circulants et le degré de protection conféré par la vaccination orale.

Toutes ces découvertes, couronnées par l'incontestable succès de la vaccination antipoliomyélitique par voie orale, ont été à l'origine du regain d'intérêt que connait la vaccination par voie buccale depuis plus de dix ans. En effet, la présence d'anticorps propres aux sécrétions digestives, dont la synthèse est essentiellement sous la dépendance de stimuli locaux, ouvre la voie aux possibilités d'un vaccin par voie orale, conférant une immunisation efficace contre les germes pénétrant par voie digestive.

La classe des entérobacteriacae, comprenant notamment les salmonella, les schigella, et les escherichia coli, parait particulièrement propice à des essais de tels vaccins oraux, étant donné la localisation digestive, le manque de vaccins parentéraux satisfaisants et les taux de morbidité et de mortalité

mondialement très élevés.

Les nombreux essais qui se sont donc poursuivis ces dix dernières années, à la recherche de tels vaccins, nous ont amené à nous poser les questions suivantes :

1 - quels bénéfices apporteraient ces vaccins, comparés à d'autres méthodes susceptibles de diminuer la gravité de ces maladies ?

2 - les connaissances acquises pendant ces dix dernières années, concernant la physiopathologie de ces maladies et le système immunitaire intestinal, ont-elles apporté de nouveaux éléments susceptibles d'augmenter ou de diminuer l'intérêt de telles vaccinations ?

3 - où en sont les recherches actuellement, et quels sont les résultats obtenus ?

C H A P I T R E I

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

E T U D E D E

DIFFERENTS MOYENS DE LUTTE

CONTRE LES ENTEROBACTERIES

I - INTRODUCTION

Les vaccinations contre les maladies infectieuses représentent l'exemple type de médecine préventive primaire : empêcher l'apparition d'une maladie et pas seulement en limiter la gravité ou les séquelles. Or, la médecine préventive prend de plus en plus d'importance de nos jours, pour deux raisons :

- d'une part, les connaissances acquises concernant la pathogénie des maladies se sont développées, élargissant ainsi ses possibilités,

- d'autre part, à cause de l'importance de l'argument économique qui ne cesse de croitre : à savoir que le coût de prévention d'une maladie est souvent moindre que les coûts de diagnostic, traitement et invalidité encourus.

Il est cependant évident, en pratique, que l'on ne peut vacciner chaque individu contre chaque maladie connue, même si cela était techniquement possible. Il n'est pas raisonnable de vacciner toute une population contre des maladies dont, seule, une infime proportion pourrait être atteinte, ni contre des maladies dont le diagnostic, le traitement et l'évolution sont toujours simples et sans gravité.

Il parait donc nécessaire, pour qu'une vaccination soit justifiée, que la maladie contre laquelle elle immunise ait une certaine "gravité" ; les éléments de cette gravité nous paraissent être : la morbidité, la facilité du diagnostic et du traitement, les complications et la mortalité, les incapacités causées à long terme, et l'évolution de ces éléments dans le temps. On pourrait y inclure, d'un point de vue plus économique, le nombre de jours d'invalidité encourus et le type de soins nécessaires.

Estimant que le but principal de la médecine consiste à diminuer les ravages de la maladie (rôle prophylactique aussi bien que thérapeutique), on est amené à poser les questions suivantes :

1 - quelle est l'efficacité de la vaccination (rapidité d'action, prix de revient...) comparée à celle d'autres méthodes ?

2 - une vaccination apporte-t-elle des avantages particuliers que ne peuvent apporter d'autres méthodes ?

La réponse à ces questions est particulièrement importante pour les pays en voie de développement où la morbidité et la mortalité dues à ces maladies sont des plus élevées, et les moyens disponibles pour les affronter des plus réduits.

Face à ces maladies, deux autres modes d'action ont particulièrement suscité notre intérêt :

* l'amélioration des conditions d'hygiène
* et l'amélioration du système de soins.

Un meilleur niveau d'hygiène diminuerait la prolifération de ces maladies, puisque la transmission des germes se fait, éssentiellement par l'intermédiaire de fécès. Une meilleure qualité de soins avec le traitement adéquat, réduirait de façon importante, la mortalité consécutive à ces maladies. Dans les deux cas, une élévation permanente du niveau de vie générale surviendrait en même temps que la diminution d'une maladie spécifique.

Précisons que la valeur d'un bon niveau d'hygiène et d'une bonne qualité de soins n'est jamais mis en doute. La question posée est de savoir si cela répond à tous les besoins, et quel degré d'efficacité une vaccination pourrait avoir par rapport à ces deux types d'action possibles.

Nous nous proposons donc de faire une analyse épidémiologique explicitant les "facteurs de gravité" pré-cités.

En outre, nous examinerons les origines et les modes de transmission de ces pathologies ainsi que les populations à haut risque, ces éléments nous paraissant indispensables pour comparer les solutions envisagées.

II - A N A L Y S E E P I D E M I O L O G I Q U E

A - FIEVRES TYPHO-PARATYPHIQUES

A - 1 - "GRAVITE CLINIQUE"

a) Diagnostic

Si une Fièvre Typhoide "typique" est généralement facile à reconnaitre cliniquement, l'isolement du germe reste évidemment obligatoire pour un diagnostic rigoureux. En outre, les formes atypiques paraissent de plus en plus nombreuses (72, 171, 176, 99), en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants (194,249). Il conviendrait donc de la rechercher devant toute fièvre d'origine inconnue (8, 99, 112, 187, 258).

L'isolement du germe peut être obtenu par l'hémoculture (en l'absence d'antibiothérapie préalable), dans 70% à 90% des cas, au cours de la première semaine, mais cette fréquence diminue jusqu'à 10% et 40% à la troisième semaine (72, 112, 116). La fréquence des coprocultures positives parait au contraire s'accroitre au cours du premier mois, allant jusqu'à 75% à la troisième semaine (112, 178). La sérologie peut rester parfaitement négative, et même quand elle est positive, elle est d'interprétation difficile, étant donné le peu de spécificité des antigènes (72, 112, 178, 187).

Il y a donc intérêt à pouvoir confronter les trois examens biologiques : hémoculture, coproculture et sérologie qui doivent tous être répétés à plusieurs reprises pour parvenir au diagnostic, comme en conclut MODAI (178).

b) Morbidité et mortalité

Les statistiques de l'OMS (197), datant de 1972-73 montrent une morbidité moyenne (en cas par 10 000 habitants), aux alentours de 10 pour l'Asie, l'Amérique du Sud et l'Amérique Centrale, aux alentours de 20 pour l'Afrique. Le pourcentage moyen de mortalité se situe vers 2,5% . En Europe et en Amérique du Nord, les morbidités moyennes se situent vers 2 ; 1,8 en France en 1979 (225). La mortalité est estimée aux environs de 1%, un peu plus chez les nourrissons (72, 112, 187).

c) Complications

Les complications possibles au cours de la Fièvre Typhoide sont très nombreuses, plus d'une vingtaine étant prises en considération par FROTTIER (72), mais l'importance des soins qu'elles nécessitent est très variable. Or, beaucoup d'auteurs les groupent ensemble, rendant difficile l'appréciation de leur gravité et des soins nécessaires : ainsi, un moelena minime (ne nécessitant pas de changement de traitement). Ceci explique probablement, en partie, la diversité des fréquences rapportées de ces complications et une hémorragie intestinale importante.

Cette diversité se retrouve bien dans la fréquence globale des complications. On note, en France et aux Etats-Unis des fréquences estimées à : 5% (76), 8% (8), 14% (173), 22% (74), 32% (150), et 56% (28) ; en Afrique (24% (171, 100), 25% (199), 32% (97), 35% (100) et 37% (46) ; enfin, en Inde, GULATI (101) trouve 42%.

Les complications graves les plus fréquentes paraissent être les perforations et hémorragies importantes intestinales, les troubles cardio-vasculaires et hépato-vésiculaires, et les deshydratations aiguës.

La fréquence des perforations et hémorragies importantes intestinales varie entre 1% et 4%, aussi bien pour les études occidentales que pour les études orientales et africaines (187, 112, 262, 173, 199, 101, 97, 76).

Les complications cardio-vasculaires comprennent aussi bien les altérations infra-cliniques et transitoires de l'E.C.G., que les collapsus, les myocardites évolutives, et des phlébites. La plupart des études françaises (8, 76, 173) et africaines (97, 199) sont en accord pour trouver environ 2% de collapsus. En ce qui concerne les myocardites, GALBERT (76) n'en trouve que 1,4%, toutes infra-cliniques, mais cite deux études africaines où les formes cliniques ont été notées chez 5% et 8% des malades.

Les troubles hépato-biliaires varient de l'ictère simple à la cholécystite aiguë. Notons simplement qu'ils paraissent moins importants en Afrique (97) et en Inde (101) par rapport à la France où la plupart des études rapportent quelques cas de cholécystites.

Les déshydratations, particulièrement importantes chez les nourrissons et jeunes enfants, sont estimées à 2% (77, 199).

Toutes les études mentionnent au moins un cas de complication diverse (néphrite aiguë, méningite purulente, ostéite nécrosante, thrombose cérébrale...) nécessitant des soins particuliers.

Nous pensons donc qu'au moins 5% des cas de fièvre typhoide nécessitent des soins particuliers, en plus du traitement traditionnel, dans les pays industrialisés, et probablement 10% dans les pays en voie de développement.

A - 2 - TRAITEMENT ET RESISTANCE

a) Durée du traitement

La durée de l'immobilisation, traitement actif compris, est en moyenne de 2 mois (11, 72).

b) Modalités du traitement

En dehors du nursing, le traitement essentiel consiste en l'emploi d'antibiotiques. Les plus efficaces comprennent le chloramphénicol (ou thiophénicol), l'ampicilline (ou amoxicilline) et l'association sulfamethoxazole-trimethoprime (ou Bactrim). S. Typhi est souvent sensible à d'autres antibiotiques in vitro (cephalosporines, aminosides, furazolidone, acide nalidixique) mais aucun n'est efficace in vivo (112, 187).

La majorité des auteurs est d'accord pour considérer les phénicols comme étant les plus rapidement efficaces parmi les antibiotiques. Les discussions à propos des avantages des différents types d'antibiotiques concernent donc essentiellement les effets secondaires et la proportion de rechutes et de porteurs consécutives à leur utilisation.

c) Porteurs

Les porteurs sains jouent un rôle important dans la transmission des Fièvres Typhoides. L'efficacité de leur traitement est donc d'un haut intérêt.

La fréquence de porteurs après traitement d'une fièvre typhoide dépend de l'antibiotique utilisé. Ainsi, ROBERTSON (213) a trouvé 7% de porteurs chez les malades traités par chloramphénicol, aucun chez ceux traités par ampicilline, et 3% chez ceux traités par les deux. SANDERS (224) aboutit à des conclusions inverses, mais avec un nombre de cas beaucoup plus restreint. Les conclusions, de ROBERTSON, paraissent d'autant plus logiques que le chloramphénicol n'a qu'une très faible concentration active au niveau des voies biliaires. Or, tous les auteurs s'accordent pour penser que la grande majorité des Salmonella retrouvés dans les selles proviennent des voies biliaires.

L'antibiotique de choix pour traiter les porteurs est donc l'ampicilline (ou amoxicilline) avec lequel les guérisons sont de l'ordre de 70% à 80% (196).

Les échecs seraient dus à une insuffisance de concentration d'antibiotiques consécutive, soit à une pathologie biliaire, surtout lithiasique, soit à la présence de germes dans les voies intra-hépatiques. En ce qui concerne la présence d'une lithiase biliaire, TYNE (cité par BASTIN -18-) a démontré que les salmonella contenues dans les calculs pouvaient résister à des concentrations d'ampicilline dans la bile atteignant 1000 mcg/ml. La cholécystectomie est donc préconisée en cas de pathologie biliaire par la majorité des auteurs, après un traitement préalable par l'ampicilline (ou amoxicilline).

La cholécystectomie seule guérirait de 70% (10) à 80% (187) des porteurs. L'adjonction de probénicide pourrait aussi augmenter l'efficacité des antibiotiques (112, 196).

BASTIN (10) fait remarquer que le thiamphenicol est éliminé dans la bile sous forme active, mais qu'on ne retrouve pas dans la littérature des essais importants concernant son utilisation chez les porteurs.

Il existe aussi des porteurs urinaires atteints le plus souvent d'une bilharziose urinaire, parfois d'une lithiase ou anomalie anatomique urinaire. Le traitement comporte des médicaments anti-bilharziens, en plus des antibiotiques en une ou plusieurs cures. Une désobstruction ou chirurgie restauratrice peut être nécessaire. Ce traitement parait efficace, aucun échec n'étant rapporté (10).

Mentionnons, finalement, la possibilité, pour certains auteurs, de portage intestinal et osseux (10, 41, 112) pour lesquels il n'y a pas de traitement codifié.

d) Rechutes

MERLET (173) pense que la fréquence des rechutes

reste stationnaire à 5%, avec ou sans traitement. D'autres (41, 112, 187) l'estiment entre 5 et 10%, et la majorité des auteurs s'accordent pour penser que le traitement antibiotique, du moins le classique chloramphénicol, fait augmenter ce pourcentage, NELSON pensant que cela le fait doubler. La durée et la précocité du traitement interviendraient, comme le souligne FROTTIER, des pourcentages élevés (20%) ayant été observés lors de traitement poursuivi pendant moins de 15 jours (77), ou à début tardif (72).

Il parait possible que le jeune âge soit un facteur favorisant, les études pédiatriques trouvant des pourcentages de rechutes généralement plus élevés : 15% (251), 10 à 20% (187, 198). L'étude de MERLET qui trouve 3% de rechutes ne portait que sur des adultes. Par contre, ce pourcentage de recherches ne serait pas influencé par le climat ou l'ethnie (72).

Notons enfin qu'il peut y avoir plusieurs rechutes.

e) Resistance

Il faut signaler un problème grave de conséquence qui est l'apparition de souches typho-paratyphiques multi-résistantes dont quelques cas isolés sont connus depuis 1950, un peu partout dans le monde (72).

Ainsi, entre 1968 et 1970, 27,6% des bacilles typho-paratyphiques isolés à Alger se montraient résistants à l'ampicilline, quoique toujours sensibles aux phenicols (72). Puis, en 1972, vint la grande épidémie mexicaine (plus de 10 000 cas) avec des S. typho-résistantes au chloramphénicol, à la streptomycine, la tétracycline et les sulfamides. De plus, vers la fin de l'épidémie apparurent quelques souches résistantes aussi à l'ampicilline. D'autres épidémies avec bacilles typho-paratyphiques résistants au chloramphénicol sont apparues en Inde en 1972, puis se sont étendues progressivement : au Vietnam en 1973, en Thaïlande en 1974, au Cambodge et à Formose en 1975 (72). Au Pérou, la proportion de souches typhi sensibles au chloramphenicol est tombéede 90% en 1974 à moins de 30% en 1976 (195).

Des cas sporadiques de telles souches résistantes ont été observés dans tous les pays développés mais n'ont jamais donné suite à de grandes épidémies, paraissant démontrer la nécessité des mauvaises conditions d'hygiène pour une telle propagation.

Cependant, il est démontré que ces résistances sont dues à des plasmides bactériens (ADN extra-chromosomique), et ces plasmides peuvent être transférés d'une bactérie à une autre, en particulier entre les entérobactéries.

S'il est possible aux plasmides, comme à tout segment d'ADN, de subir des mutations, ce phénomène est rare, et la résistance d'une souche provient généralement de la sélection des antibiotiques de bacilles portant déjà le plasmide codant pour la résistance. On incrimine donc l'utilisation large des antibiotiques pour les salmonelloses non typho-paratyphiques, et/ou vétérinaires, dans le développement de ces résistances (28, 195).

La résistance des S. Typhi lors des épidémies mexicaines et asiatiques provenaient d'un même plasmide, inconnu d'ailleurs auparavant, quoique les lysotypies des souches étaient différentes. CHABBERT (28) conclut que "le plasmide a conféré à S. typhi un avantage au plan épidémiologique, bien qu'au plan bactériologique, sa signification n'est pas encore parfaitement élucidée". D'ailleurs, l'OMS (196) fait remarquer que "les raisons pour l'apparition, la propagation épidémique et la disparition soudaine de cette souche (mexicaine) n'apparaissent pas clairement".

Si donc, dans les pays développés, il ne parait pas y avoir de grand risque d'épidémie importante à S. Typhi-paratyphi multi résistantes actuellement, on ne peut dire, de même, pour les pays en voie de développement. Le fait que de telles souches existent ne permet pas d'exclure un tel risque dans le futur : plusieurs plasmides différents codant pour une multi-résistance comprenant l'ampicilline et le chloramphénicol ont d'ailleurs été retrouvées et leurs plasmides sont aisément transférables entre entérobactéries.

A - 3 - POPULATIONS A HAUT RISQUE

a) Age

La Fièvre Typhoïde se voit à tout âge, mais prédomine chez les enfants d'âge scolaire, les adolescents et les jeunes adultes, ce qui représente entre 50% et 70% des cas.

Les nourrissons seraient peu atteints par les S. typhi (moins de 5% des cas y compris dans les pays en voie de développement (30, 72) mais le seraient souvent par les S. paratyphiques B, responsables de 80% des Fièvres typho-paratyphiques du nourrisson (74).

Notons qu'une proportion importante de cas rencontrés chez les jeunes adultes en pays industrialisés seraient consécutive aux voyages à l'étranger. Cependant, cette tranche d'âge est représentée de façon importante dans les séries africaines (97, 199) aussi bien qu'indiennes (101) et magrébiennes (100), faisant penser que les voyages ne sont pas le seul facteur expliquant l'incidence élevée à cet âge.

b) Sexe

Les deux sexes sont atteints de façon sensiblement identique, quelques auteurs (8, 112) estimant qu'il n'y a pas de différence, d'autres notant une légère prédominance féminine (173), d'autres enfin une légère prédominance masculine (100).

c) Tares

Les individus atteints sont le plus souvent sans antécédent pathologiques notables. FROTTIER (72) note cependant que les mêmes facteurs peuvent favoriser la survenue d'une salmonellose "majeure" aussi bien que "mineure" quoiqu'ils interviennent de façon beaucoup moins importante.

Nous reparlerons de ces facteurs favorisants dans le chapitre suivant.

A - 4 - ORIGINE DES GERMES

La S. typhi n'est naturellement pathogène que pour l'homme, bien qu'elle puisse provoquer une infection intestinale chez les singes anthropoïdes. D'après certains (72), les S. paratyphi B pourraient aussi atteindre les volailles et parfois même les mammifères domestiques, mais l'incidence de contamination d'origine animale reste imprécisée, étant donné la possibilité de contamination lors de manipulations humaines.

La source des germes se limite donc essentiellement aux malades et aux porteurs.

a) Malades

Les germes sont éliminés essentiellement dans les selles (en millions /g de selle (112)) mais aussi dans les urines chez 25% des malades (41). Plus rarement et de façon moins importante, on peut les retrouver dans les vomissements, sécrétions respiratoires, et autres sécrétions corporelles. L'élimination fécale parait être minime pendant la première semaine, atteindre un maximum lors de la deuxième semaine, puis diminuer graduellement (114).

Il faut adjoindre au groupe de malades connus les atteintes infra-cliniques, donc non reconnues, car l'élimination fécale parait identique par son importance et sa durée dans les deux groupes (114).

b) Porteurs

La classe des porteurs transitoires, définis comme ayant des coprocultures positives pendant une période

inférieure à 1 an, comprend donc les convalescents. BASTIN (10) les estime à 30% en fin de traitement, et de 10 à 15% à la fin d'un mois. HORNICK (114) cite des chiffres allant de 7 à 20% des cas, avec une moyenne de 10% pour une durée de 3 mois. Il ajoute que ceux qui restent porteur pour une période supérieure à 3 mois, ont de grandes chances de devenir des porteurs chroniques.

Les porteurs chroniques, c'est à dire ceux qui ont des coprocultures positives pendant une période supérieure à un an, sont généralement admis comme représentant la source principale des germes (196, 41, 147, 187).

Si, en moyenne environ 3% des malades deviennent porteurs chroniques (10,41,44,112,269), la fréquence varie beaucoup en fonction de l'âge et du sexe. CVJETANOVIC estime qu'elle est de 10% chez les femmes adultes malades (41), et HOOK fait état de trois femmes pour un homme porteur chronique (112). En ce qui concerne l'âge, CVJETONOVIC (269) estime que 10% des malades âgés deviennent porteurs chroniques, ce pourcentage s'élevant encore plus en cas de lithiase biliaire ou bilharziose associée. De même, HOOK, (112) note que 88% des porteurs chroniques sont âgés de plus de 50 ans. BASTIN (10) estime par contre que seuls 0,6 à 1% des enfants malades deviennent porteurs chroniques.

Notons que tous sont d'accord pour dire que le portage est essentiellement biliaire, le portage chronique urinaire ne se voit, en effet, que chez 0,1% des malades sur le plan mondial (41) . Cependant, sa fréquence est en rapport étroit avec la morbidité des bilharzioses urinaires et peut donc être plus importante pour une région où les bilharzioses sont endémiques.

Le dépistage des porteurs est d'autant plus difficile quela vaste majorité est asymptomatique, et que seuls, 60% de ceux dépistés auraient des antécédents de Fièvre Typhoïde connue (10).

L'importance de cette source de germes est mise

en évidence par les faits suivants : l'excrétion se fait de façon continue (111, 269), avec des quantités de germes pouvant atteindre jusqu'à 10^{11} germes par gramme de fécès (114) et qu'une fois devenue porteur chronique, la personne le reste généralement pour la vie en l'absence de traitement (112). La diminution continue de la morbidité des Fièvres Typho-paratyphiques dans les pays développés s'explique en partie par la diminution du nombre de porteurs chroniques, plus nombreux dans le passé lorsque la morbidité était plus élevée et qui meurent plus rapidement qu'ils ne sont remplacés actuellement (41, 196).

A - 5 - MODES DE CONTAMINATION

Notons d'abord l'importance croissante dans les pays développés de Fièvres typho-paratyphiques provenant de l'étranger. GAIGNOUX (74) trouvait 8% en 1963-65, et remarque que la fréquence augmente. BARDIE (8) en 1975, trouve 16% et HOOK, en 1980, aux Etats-Unis, affirme 40%. Les études françaises ne portant que sur des adultes trouvent évidemment des proportions encore plus élevées : 77% (11), 81% (9).

a) Directe

La transmission directe parait relativement peu importante. GAIGNOUX (74) n'en trouve que 8% concernant essentiellement les nourrissons. On est frappé d'ailleurs par l'incidence faible des contages hospitaliers et inter-familiaux, milieux les plus propices à ce mode de transmission. Or, GAIGNOUX (74) ne note que 0,5% de contages hospitaliers et 15% de contages familiaux.

b) Hydrique

L'eau (dont le germe est surtout la S. typhi) (74) reste un vecteur important partout. Même en France, elle était impliquée pour 21% des contages dans l'étude de GAIGNOUX, et rendue responsable des deux épidémies en 1974. L'eau de puits en

milieu rural est habituellement issue de nappes superficielles facilement contaminées par des infiltrations voisines de fosses d'aisance ou de latrines.

c) Alimentaire.

Les coquillages, filtrant d'énormes quantités d'eau et donc concentrant les germes qui y sont présents, représentent un vecteur étonnamment important, responsable d'environ 25% des contages dans des études récentes (8, 173). Les S. typhi sont particulièrement incriminés.

Les produits laitiers sont surtout impliqués chez les jeunes enfants (174, 173). La majorité (63%) des cas, dans l'étude de GAIGNOUX (74) étaient dus aux S. paratyphi B. L'importance de ce secteur dans les pays où ce germe est rare reste à déterminer, d'autant plus que le beurre, produit de luxe était le plus souvent mis en cause.

Les légumes et fruits crus, contaminés par des eaux d'arrosage souillées ou de l'engrais humain, ne jouent plus un rôle important dans les pays développés, mais sont encore déterminants dans les pays en voie de développement (72, 196).

Notons finalement que les salmonelles typho-paratyphiques peuvent être transmises par la poussière et la glace utilisée pour la conservation, où elles peuvent survivre jusqu'à 3 mois.

En ce qui concerne le groupement des contages, pour les pays développés, ce sont les cas isolés qui représentent la nette majorité des cas (74, 112). Ils ne sont cependant pas à l'abri de relativement petites épidémies (Lille avec plus de 100 cas, Coulhé-Verac, avec 89 cas en 1974, Aberdeen aux USA en 1966, avec plus de 200 cas. Toutes étaient à la suite de contamination du réseau d'adduction d'eau.

Les pays en voie de développement sont toujours menacés de grandes épidémies, telle l'épidémie mexicaine (plus de 10 000 cas en 1972) et les épidémies asiatiques entre 1974 et 1977.

B - SALMONELLOSES NON TYPHO-PARATYPHIQUES

B - 1 - "GRAVITE CLINIQUE"

a) Diagnostic

Le diagnostic positif de salmonellose non typho-paratyphique ne peut être fait uniquement sur les données cliniques, mais requiert l'isolement du germe.

Si l'hémoculture peut parfois permettre de retrouver le germe, surtout chez le nourrisson (23), la coproculture représente l'examen le plus sûr. Celle-ci ne nécessite pas de grands moyens pour identifier les salmonellas, mais il faut un temps relativement long : trois à quatre jours au minimum d'après BURDIN (23). Par contre, si la connaissance du sérotype précis s'avère nécessaire (et elle est toujours souhaitable), la possession d'antisérums spécifiques obligatoire fait que ce n'est souvent possible que pour des centres spécialisés (23).

Notons qu'il est possible de mettre les salmonellas en évidence dans les selles par la technique d'immunofluorescence qui fournit une réponse quasi immédiate, mais la méthode n'est utilisable que si l'on connait la souche en cause, et ne peut donc être appliquée de façon systématique. Elle est donc surtout intéressante en cas d'épidémie ou pour dépister les porteurs dans l'entourage d'un malade connu, une fois le sérotype déterminé.

b) Morbidité

La morbidité des Salmonelloses non typho-paratyphiques est particulièrement difficile à estimer, la majorité des pays ne les répertoriant pas ou ne le faisant que dans certains cas (ainsi, en France, seules les toxi-infections alimentaires dans les collectivités sont à déclaration obligatoire).

Notons donc simplement que tous les auteurs sont en accord pour classer les Salmonellas non typho-paratyphiques parmi les trois germes les plus souvent responsables d'une diarrhée

aiguë de l'enfant. En France, on estime à environ 5% le nombre de diarrhées de ce type. Aux Etats-Unis, la morbidité déclarée (nombre de cas par 10 000 habitants) est de 10 (112), chiffre qui ne représenterait que 1% des cas réels (187), bien qu'étant les plus graves. Dans les pays en voie de développement, la proportion plus élevée de porteurs (4% contre 0,5 à 1%) rend compte, comme le fait remarquer CHARMOT (30) d'une circulation plus intense de germes. Dans les pays développés, tous les auteurs notent l'augmentation de la fréquence des salmonelloses (8, 15, 44, 99 147, 251), même si une partie de cette augmentation peut être mise sur le compte de coprocultures plus fréquentes et de techniques bactériologiques plus sophistiquées qu'auparavant.

Notons cependant que CHARMOT (30) estime, en 1979, que les épidémies pédiatriques sont en diminution grâce aux mesures d'hygiène mises en vigueur depuis la prise de conscience de la gravité de ces épidémies.

c) Complications

Nous parlerons successivement des formes digestives pures à type de gastro-entérite, de formes septicémiques, et de formes à localisation extra-digestive. Ces distinctions ne sont cependant ni admises ni définies de la même façon par tous les auteurs. Certains distinguent des formes pseudo-typiques, d'autres les font rentrer, ainsi que les formes à localisation extra-digestive parmi les formes septicémiques ; les formes à localisation extra-digestives sont parfois définies comme secondaires en tant que complications, parfois comme primitives.

Les formes gastro-entériques pures représentent la nette majorité dans les pays développés, les pourcentages varient de 55% (KIFFER, cité réf 76) à 95% (30), avec une moyenne aux alentours de 70, 75% (8, 27, 59, 76).

Dans ces formes, la déshydratation importante représente natuellement la complication la plus grave, mais dans des proportions très variables : 0% (141), 5% (8), 10% (59), 19% (76) 25% (27). Il est à noter que les différences ne sont pas en relation avec l'âge de recrutement, les deux extrêmes re-

présentent des études purement pédiatriques. La mortalité globale est plus généralement admise comme étant de l'ordre de 1% (23, 30, 59, 112, 230), quoique nettement plus élevée chez les nourrissons : 3 à 4% (44, 226), les personnes âgées et les tarés (jusqu'à 28% -76-).

Ces formes seraient plus rares en Afrique tropicale, du moins chez l'enfant âgé de plus de 3 ans (97, 199), et DUJEU (50), au Laos, ne note que 24 cas de 1967 à 1970. Cependant, VAN ZIJL (249) note 33% des enfants hospitalisés pour diarrhée, à Ceylan, atteints de Salmonella (mais sans distinguer les sérotypes) et l'Association Américaine de Santé Publique (4) les estime en troisième position pour tous les pays sous-développés considérés globalement. En fait, nos sources bibliographiques provenant de ces régions sont trop rares pour aboutir à des conclusions valables.

Il semblerait, par contre, que les formes septicémiques soient particulièrement fréquentes en Afrique (97, 143, 252). Dans les pays développés, les estimations varient entre 5 et 25% (76). La mortalité, dans tous les cas, pour ces formes septicémiques, se chiffre entre 10 et 15% (30, 76, 143, 252).

Les formes à localisation extra-digestive prédominante sont généralement chiffrées entre 4 et 8% (8, 27, 44, 76, 226) HOOK (112) notant 25% des cas de salmonellose non typho-paratyphique présentant une localisation plus ou moins importante au cours de l'évolution. Les localisations les plus graves sont, en premier lieu, neurologiques (méningites) (18% des localisations pour SOPHRA) dont 50% seraient mortelles (23, 226), suivies des localisations ostéo-articulaires (15% d'après SOPHRA), d'importance croissante d'après BURDIN (23) et cardio-vasculaires (6% pour SOPHRA) dont les anévrismes aortiques en endocardites seraient généralement mortels (23).

B - 2 - TRAITEMENT ET RESISTANCE

a) Durée du traitement

La durée d'hospitalisation des adultes atteints de gastro-entérite est généralement entre 2 et 5 jours (23-112-187), plus longue pour les enfants (8 jours en moyenne pour KOZEMI (141) Les formes septicémiques nécessitent une hospitalisation beaucoup plus longue (2 à 4 mois pour la majorité des cas chez GALBERT (76), et les formes à localisation extra-digestive sont évidemment très variables en ce qui concerne la durée des soins.

b) Modalités

Toutes les études écrites ces cinq dernières années concluent à l'inutilité du traitement antibiotique en ce qui concerne les gastro-entérites bénignes, et même notent que ce type de traitement est néfaste car prolongeant la durée d'élimination fécale du germe et donc les possibilités de contage (112, 187 196). Elles estiment également que les antibiotiques s'avèrent obligatoires pour les formes graves : septicémiques, à localisations extra-digestives, à évolution fébrile prolongée avec altération de l'état général et chez les tarés. Pour certains (23, 187) les formes non typho-paratyphiques du nourrisson sont d'emblée considérées comme des formes graves, appelant le traitement antibiotique, pour d'autres (8, 30, 112) même les nourrissons ne seraient traités que lorsque l'évolution parait susceptible d'être grave.

c) Résistance

Dès lors, la résistance croissante des Salmonelles non typho-paratyphiques aux antibiotiques partout dans le monde, et en particulier la croissance des souches multi-résistantes, parait poser un problème grave.

L'OMS, entre 1971 et 1976 a réalisé une étude portant sur la résistance aux antibiotiques de plus de mille souches par an de Salmonelles d'origine animale (28, 195).
Cette étude note d'abord que la résistance est répartie de façon

très inégale, particulièrement en ce qui concerne les souches multi-résistantes, selon les pays (et même les régions d'un même pays), et selon l'époque. Cependant, la résistance globale à un antibiotique au moins était de 33% en 1971, avec 10% résistants à quatre antibiotiques ou plus (28). En 1975, la résistance globale était de 50% aux USA (alors qu'elle était estimée à 22% en 1967). En 1976, les souches multi-résistantes mondialement représentaient 26%, et la proportion de souches résistantes à au moins six antibiotiques est passée à 9,2% (de 0,8% en 1971), quoi que, pour ce dernier point, l'augmentation pourrait être en partie due à la prévalence d'un clone (195).

Ces chiffres concernent donc les Salmonelles d'origine animale, source extrêmement importante des infections humaines, mais il y a eu, parallèlement, une augmentation d'épidémies nosocomiales à Salmonelles non typho-paratyphiques multi résistantes, où aucune source animale n'a pu être identifiée, les souches responsables ne coïncidant pas avec les épizooties et n'étant pas présentes dans le bétail des régions touchées (195,). Or, ces épidémies ont présenté des taux d'incidence allant jusqu'à 50%, et une létalité atteignant 20 à 30%, les formes septicémiques et les méningites étant particulièrement fréquentes (195). Ces épidémies ont été observées un peu partout dans le monde, et divers sérotypes en étaient responsables.

Deux questions peuvent se poser :
Y a-t-il des sérotypes présentant plus de résistance que d'autres? et quels sont les antibiotiques les plus touchés par cette résistance ?

En fait, il nous parait impossible de répondre de façon globale à ces questions. En effet, comme le fait remarquer l'étude de l'OMS (195), les informations sont très inégales d'après les régions concernées, la vaste majorité provenant des pays développés. D'autre part, la fréquence des souches et leur résistance changent rapidement, même pour une région donnée, alors que la durée des études est très variable, rendant les comparaisons difficiles. Il est à noter qu'une poussée épidémique importante peut être provoquée par un seul clone importé.

L'étude de l'OMS note cependant une résistance relativement plus importante chez les S. typhimurium d'origine animale qui sont aussi le sérotype généralement le plus fréquent.

Les sérotypes multi-résistants dont on retrouve le plus souvent mention dans la littérature des cinq dernières années sont :

1 - S Typhimurium
2 - S Panama
3 - S Wein
4 - S Isangi
5 - S Heidelburg
6 - S Newport
7 - S Virchow
8 - S Olachua
9 - S Brandenburg
10 - S Itanleyville
11 - S Orienberg
(59, 76, 195, 196)

Notons que les germes multi-résistants ont tendance à se répandre, comme le démontrent les épidémies successives à S Wein, connues d'abord en Algérie, en 1969, pour se retrouver ensuite en France, en Italie, en Yougoslavie, en Irak et en Inde, en 1976, ainsi qu'aux USA (112, 196).

En ce qui concerne les résistances comparatives aux différentes classes d'antibiotiques, les difficultés de comparaison déjà notées sont majorées par la discordance fréquemment observée entre les résultats in vitro et in vivo (59, 112). L'OMS note dans l'étude des souches animales, une résistance très élevée et n'ayant cessé d'augmenter aux cyclines, une résistance globale chiffrée à 50% en 1976, pour le chloramphénicol, et à 25% pour la kanamycine. La résistance à l'ampicilline parait particulièrement importante aux USA (20% pour NELSON), mais les Français diffèrent dans leurs estimations. Si, en Europe, les polypeptides (polymyxine B, colistine) sont très souvent préconisés (8, 30, 59, 76), HOOK, aux USA, les déconseille comme inefficaces.

d) Rechutes

Les rechutes paraissent rares, la littérature n'en faisant guère mention, sauf GALBERT (76) qui en mentionne 4

sur 183 cas (2%), uniquement chez les tarés, survenant 15 jours après la sortie.

B - 3 - POPULATION A HAUT RISQUE

a) Age

Les enfants et particulièrement les nourrissons représentent des populations à haut risque, du point de vue morbidité et mortalité.

La morbidité plus élevée pendant la première année et surtout les premiers mois, est notée dans tous les pays développés (23,27,44,59,112,141,196). NELSON, aux USA (184) rapporte une morbidité supérieure ou égale à 100 pour 10 000 pour les nourrissons de moins d'un an, le taux diminuant progressivement à 20 pour les enfants de 4 ans, puis à 8 vers 9 ans.

Il est possible, comme le notent plusieurs auteurs, que cette incidence élevée soit en partie due à l'importance accordée aux diarrhées infantiles, le diagnostic bactériologique n'étant souvent pas fait dans d'autres cas.

Cependant, la sensibilité aux Salmonelles non typho-paratyphiques étant plus grande chez le nourrisson (44,176,187) on peut penser qu'il est effectivement plus souvent atteint. La susceptibilité accrue est généralement mise sur le compte d'une immaturité du système immunitaire et la chute des immunoglobulines maternelles ; et l'on peut penser que tout autre facteur étant égal, les populations où l'allaitement maternel est courant et prolongé montreraient une incidence moindre de Salmonelloses chez le nourrisson.

La mortalité est aussi plus élevée chez les nourrissons, aussi bien lors de gastro-entérites comme il a déjà été noté, que lors de méningite, complication qui leur est quasiment exclusif.

De même, la morbidité et la mortalité sont élevées chez les personnes agées, quoi que moindres que chez les nourrissons, (23, 30, 44, 76, 112, 187) Ceci est dû, d'une part à un système immunitaire également moins efficace, mais aussi au grand nombre de tares associées. La mortalité est surtout en rapport avec des septicémies, les plus fréquemment rencontrées en pays développés chez le vieillard (30, II2,) mais aussi lors de gastro-entérites.

CHERUBIN (32) note une mortalité de 26% chez les personnes supérieures à 60 ans.

b) Sexe

Plusieurs auteurs trouvent une prédominance masculine (76, 187) mais peu marquée, surtout entre 1 et 15 ans, d'après GALBERT (76).

c) Tares

Les tares jouent un rôle important en ce qui concerne les Salmonelloses ubiquitaires, contrairement aux Fièvres typhoïdes.

Ces tares comprennent toutes les pathologies chroniques tendant à faire diminuer l'état général, mais en particulier les affections associées à une hémolyse ou diminution des défenses immunitaires cellulaires.

La drépanocytose représente certainement la plus importante pathologie hémolytique, une Salmonellose se manifestant d'une façon quasi constante dans les trois premières années d'un drépanocytaire homozygote, et représentant la première cause de mortalité avec la pneumocconiose (23). Les localisations osseuses sont particulièrement fréquentes, au point que lors d'ostéite chez un malade porteur de drépanocytose, homo ou hétérozygote, les Salmonelles, plutôt que les staphylocoques sont les plus souvent retrouvés (23, II2, I87).

Citons aussi le paludisme et la bartonellose, (endémique en certaines régions d'Amérique du Sud), parmi les pathologies hémolytiques.

Les affections chroniques (associées à une faiblesse de l'immunité cellulaire), le plus souvent citées sont les hémopathies malignes, les lymphoses, le Hodgkin, la sarcoïdose, les collagénoses (lupus érythémateux disséminé), les néoplasies et les transplants rénaux (8, 17,23, 44, 59, 76, 99, 112, 160, 187, 251, 252).

La bilharziose, en particulier intestinale, est souvent notée comme facteur aggravant (44, 76, 112, 252) nécessitant un traitement parallèle. VERMEIL (252) la retrouve chez 31% de ses malades par rapport à moins de 4% dans une population témoin.

Notons enfin des facteurs favorisants divers : le diabète, la cirrhose hépatique (44, 187), la débilité, la dénutrition (44, 59, 76) et la chirurgie gastrique (44, 59, 76, 112, 187).

En gros, HOOK note environ 33% de tares, quel que soit le type ou l'âge du malade. La fréquence parait plus grande chez l'adulte (DELORD -44- trouve entre 50 et 75%) et pour les formes septicémiques et localisées (8, 44, 99, 187, 252) où les tares représentent souvent 70% des malades. La quasi totalité des décès, dans les pays développés, se voit sur terrain particulier (30, 44, 76, 112, 187, 230).

Nous ferons entrer dans ce chapitre la notion de haut risque des populations hospitalisées. Nous avons déjà parlé des épidémies nosocomiales à souches multi-résistantes, avec leur taux élevé de morbidité et de mortalité, qui n'ont pas épargné les services les plus modernes dotés d'équipement perfectionné (196).

La gravité de ces épidémies nosocomiales n'est pas limitée à la présence de souches multi-résistantes, comme le démontre l'étude de SCHROEDER (44) sur des épidémies hospitalières. Cette étude a été faite entre 1963 et 1967, et porte sur plus de 3 000 cas, dans des services de pédiatrie, de maternité, de gériatrie, ("nursing home",) et de maladies chroniques.

En dépit de l'absence de souches multi-résistantes, la mortalité générale était de 1,4%, en pédiatrie. de 5,3%, 3,7% chez les nouveaux-nés, et de 3,6% pour les maladies chroniques et en gériatrie.

B - 4 - ORIGINE DES GERMES

Les Salmonelloses non typho-paratyphiques ont deux origines : animale et humaine, la première étant généralement considérée comme laplus importante.

a) Animale

Les animaux susceptibles d'être infectés comprennent en effet les mammifères sauvages et domestiques (chiens, chats, porcins, ruminants, rongeurs...) les volailles (dindes, poules, canards, perruches, mouettes), les reptiles (lézards, tortues) les poissons et certains insectes.

Le pourcentage d'infection de ces diverses espèces varie généralement dans les pays développés entre 1 et 20% (111) mais NELSON aux USA note des pourcentages d'infection des animaux d'élevage qui atteignent 70% pour les volailles, 50% pour les porcins, et 33% pour les bovins, la vaste majorité de ces infections étant asymptomatiques. Ce réservoir animal se régénère, d'ailleurs, par contact avec les humains, mais surtout avec d'autres animaux contaminés, et avec des aliments protéiques d'origine animale. Ces derniers sont d'ailleurs souvent importés et responsables de la propagation de sérotypes (telle la S Agona apparue aux USA en 1971, par le biais de broyat de poisson en provenance du Pérou et utilisé pour alimenter le bétail (112.)

Si toutes les Salmonelles hébergées par les animaux n'ont pas le même pouvoir pathogène pour l'homme, il y en a peu qui n'en aient pas du tout (141).

b) Humaine

Les malades excrètent généralement entre 10^6 et 10^9 germes par gramme de feces (I87), mais cette excrétion diminue rapidement, et il est généralement admis que les porteurs sont importants par leur nombre et non par la durée de leur portage.

Le pourcentage des porteurs sains dans la population générale serait d'environ 0,5 à 2% dans les pays développés (30 44,II2), plus élevé dans les pays tropicaux ou CHARMAT (30) le situe à 4%

La durée du portage serait identique, que l'infection ait eu une traduction clinique ou non (I87) mais plus prolongée chez le nourrisson de moins d'un an, et chez tous ceux ayant reçu un traitement antibiotique (23, 44,II2,I4I,I87,I96). Le pourcentage de porteurs diminue rapidement dans les mois suivants l'infection, se situant entre 20 et 50% après un mois, nettement en dessous de 20% à la fin de 3 mois, et quasiment nul après 6 mois (30, 44, II2, I4I,I87).

Ainsi, contrairement aux Fièvres Typhi-paratyphiques, ici ne se pose pas le problème des porteurs chroniques, et la plupart des auteurs sont d'accord pour ne pas traiter les porteurs asymptomatiques. Cependant, certains préconisent un traitement de courte durée à dose élevée (23, 30).

B - 5 - MODES DE CONTAMINATION

a) Alimentaire

L'importance de l'origine alimentaire dépendra des habitudes alimentaires, de la surveillance hygiénique, des méthodes d'élevage et de production, pour un pays ou une région donnés.

Dans les pays développés, son importance de premier plan est admise par tous, les viandes et les volailles, ainsi que les oeufs étant le plus souvent mis en cause. La contamination peut être primitive (animal vivant infecté), ou secondaire, cette dernière étant d'autant plus importante que la production en masse est développée. En effet, le rassemblement massif d'animaux, de même que leur traitement, empaquetage et distribution en grand nombre et avec les mêmes ustensiles favorisent grandement les possibilités de contamination. L'importance de ce mode de contamination est démontrée, comme le note HARRISON, par la corrélation retrouvée généralement entre les sérotypes humain et animal d'une même région. NELSON note, aux USA, que le pourcentage de volailles infectées dans les marchés peut s'élever jusqu'à 50%.

Si, dans les pays en voie de développement, la consommation de viande, l'élevage intensif et la production en masse ont moins d'ampleur, les normes d'hygiène en ce qui concerne la production et la restauration sont aussi moins élevées. Or, les porteurs, plus fréquents, représentent certainement une source de contamination alimentaire plus importante que dans les pays développés (I96). Dans le même esprit, il parait probable que les produits alimentaires stockés, à type de graines, soient plus souvent contaminés par des rongeurs et insectes, de même que les légumes par l'intermédiaire d'eau polluée.

b) Hydrique

L'origine hydrique (eaux de boisson ou d'arrosage infectées suite à l'infiltration de germes provenant de fosses septiques, de fumier, de déchets humains et animaux) est peu

importante dans les pays développés, quoi que pouvant, à l'occasion donner lieu à des épidémies considérables ; elle est certainement bien plus importante dans les pays en voie de développement (I96).

c) Divers

D'autres agents de contamination ont été notés la poussière, l'équipement et les ustensiles dans les domaines hospitaliers, agricoles ou industriels (ayant trait aux animaux) et les produits pharmaceutiques d'origine animale (extraits pancréatiques, thyroïdiens, etc...) (II2).

d) Directs

La contamination directe inter-humaine est généralement considérée comme d'importance secondaire, bien qu'il soit très difficile de déterminer cette importance, étant donné les possibilités extrêmement nombreuses de contamination d'un objet commun (alimentaire, hydrique ou autre).

Elle est, cependant, probablement plus importante dans les pays en voie de développement, comme il a été noté et joue un rôle primordial dans les épidémies nosocomiales, dont nous avons déjà souligné la gravité. Toutes les études estiment que l'épidémie débute avec l'arrivée d'un malade dans le service, qui contamine les autres, soit directement, soit par l'intermédiaire du personnel soignant ou de l'équipement (23,59,I60,I87,230). Ainsi ESTAVOYER (59) conclut que "le personnel soignant sert d'intermédiaire anonyme et le service hospitalier joue un rôle de plaque tournante et d'amplificateur pouvant essaimer à distance dans des quartiers ou des communes éloignées à la suite de la sortie de l'hôpital de porteurs de germes".

C - SHIGELLOSES

C - 1 - "GRAVITE CLINIQUE"

a) Diagnostic

Le diagnostic de shigellose repose sur l'isolement du germe. Celui-ci se fait essentiellement par coproculture qui doit être répétée car l'élimination du germe est discontinue. L'écouvillage rectal associé à la rectoscopie est préconisé comme méthode idéale de prélèvement (14, 203, 239).

L'identification de shigella ne se fait que sur des caractères biochimiques et nécessite, en général, 3 à 4 jours, 5 à 6 pour compléter l'identification antigénique. La détermination du sérotype demande encore 15 à 20 jours (239).

Le séro-diagnostic est assez spécifique pour ne pas être dénué de valeur. Il présente cependant les inconvénients suivants :

1 - tous les malades ne font pas d'anticorps,
2 - il ne peut être effectué qu'après le 7ème jour de la maladie,
3 - le nombre d'antigènes dépasse la trentaine et seuls les plus courants pourront être utilisés (203, 239).

b) Morbidité et mortalité

Tous les cas de shigellose sont théoriquement rapportés par l'OMS. Les taux de morbidité sont cependant difficiles à estimer, beaucoup de pays groupant ensemble les dysenteries amibiennes et bacillaires. D'autre part, il est généralement admis que le nombre de cas rapportés est bien inférieur au nombre de cas réels (4, 14, 187, 195, 196). Il existe, en outre, de grandes variations locales suivant les niveaux socio-économiques. Ainsi, la morbidité aux Etats-Unis, en 1967, était de 7 pour 10000 en moyenne, mais de 29 sur les réserves indiennes (214).

Nous avancerons une morbidité de 3 comme moyenne dans les pays développés (les chiffres officiels passant de 0,3 pour la France, à 4,5 pour les Etats-Unis (14, 225). Beaucoup

d'auteurs pensent d'ailleurs que la fréquence augmente (203,214, 253).

En ce qui concerne les pays en voie de développement, nous noterons simplement que les shigella sont toujours groupées parmi les trois principales causes bactériennes de diarrhée (4, 27, 195, 196).

La mortalité dans les pays développés est généralement considérée comme inférieure à 1% (4, 14, 137, 239). Dans les pays en voie de développement, elle atteint facilement 10 à 20% (4, 195, 203) et lors d'épidémies graves, jusqu'à 60% (203).

Cette mortalité plus élevée dans les pays en voie de développement est due, en grande partie, à la prédominance des Sh. dysenteriae et flexneri. Or, ces bacilles sont responsables d'une létalité bien plus importante que les Sh sonnei et boydii qui prédominent dans les pays développés (196).

c) Complications

La deshydratation représente la complication essentielle des shigelloses, responsable de la majorité des hospitalisations et de presque tous les décès. Les formes graves restent cependant rares dans les pays développés (3%) (239).

Mentionnons que, lors des épidémies asiatiques, en 1972-1976, à souches multi-résistantes, il y eu un nombre important de formes cliniques inhabituelles : anémie hémolytique au Bangladesh, nécrose intestinale en Chine, les plus souvent mortelles (196,203) et que l'"exportation" de telles formes n'est pas exclue dans le futur.

Par ailleurs, notons simplement les complications neurologiques et arthritiques. Les premières seraient relativement fréquentes (9% pour 6) mais comprennent surtout des convulsions sanspronostic péjoratif démontré, quoi que des formes plus graves existent (4, 187, 203, 239). Les arthrites sont plus rares, mais auraient tendance à devenir chroniques (203).

C - 2 - TRAITEMENT ET RESISTANCE

a) Durée

La durée d'hospitalisation est, généralement, aux alentours d'une semaine, parfois deux (I96, 239).

b) Modalités

Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'un traitement antibiotique approprié diminue la durée et l'importance d'une shigellose (187,203239) de même que la durée de l'excrétion (263). On note que les antibiotiques à faible concentration tissulaire, même si ils sont efficaces in vitro, le sont rarement in vivo (14,187203.) Cependant, la résistance des Shigella aux antibiotiques par voie plasmidique augmente en général. Par conséquent, la plupart des auteurs sont aussi d'accord pour ne pas traiter par antibiotiques les formes bénignes (I4,I87,I96,203,239).

c) Résistance

Les shigella sont le plus souvent résistantes aux sulfamides et à la streptomycine, ceci de façon mondiale. Cette résistance est sous le contrôle d'un seul plasmide qui, selon certains, se serait répandu dans l'ensemble des Shigella (I96).

En ce qui concerne la résistance aux sulfamides, NELSON, aux Etats-Unis, relève 90% des Sh Sonnei et ALBERT (1) en Haute Volta en relève 100%. Ce dernier rapporte, en 1972, 77% de shigella sonnei résistant à la streptomicine. Une augmentation importante de la résistance aux tétracyclines est notée dans beaucoup de pays (I96), en particulier aux Etats-Unis (I4,I87) et en Afrique où SCHMIT(220) rapporte une augmentation de 3,5 à 42% de souches résistantes, entre 1961 et 1971 ; ALBERT (1) en 1974 avance le chiffre de 40% comme valable pour la plupart de l'Afrique.

Les souches multi-résistantes à 4 antibiotiques ou plus, ne sont plus rares aujourd'hui, aussi bien dans les pays

développés que dans les pays en voie de développement (I96) les Sh. Sonnei étant le plus souvent mises en cause dans la plupart des pays développés (I4,I95,I96).

Dans les pays en voie de développement, de grandes épidémies ont été causées par les Sh. dysenterias 1 (bacille de Shiga) multi-résistantes.

Ainsi, en Amérique Centrale et au Mexique, une souche résistante au chloramphenicol, à la streptomycine, aux sulfamides et aux tétracyclines a été responsable, entre 1968 et 1972, de centaines de milliers de cas avec des dizaines de milliers de décès (I95). D'autres épidémies semblables et à létalité élevée se sont produites au Bangla Desh et à l'Ile de St Martin (dans le Golfe du Bengale) où 33% de la population a été atteinte en 1973 (I95).

Il est à noter que ces souches n'ont jamais pû prendre la même importance dans les pays développés, seules de petites épidémies ayant été notées aux Etats-Unis avec de très faibles taux de létalité lors des grandes épidémies avoisinantes (I87, 2I4).

La résistance des Shigella est cependant très variable d'après les pays ou régions : ainsi, elle serait relativement faible en France (203, 239), en Algérie (I95), en Nouvelle Guinée et dans les pays en voie de développement du Pacifique occidental (I95).

d) Rechutes

Ne retrouvant aucune mention de rechute dans la littérature, on peut penser qu'elles sont exceptionnelles.

C - 3 - POPULATIONS A HAUT RISQUE

a) Age

Les nouveaux-nés et nourrissons de moins de 6 mois sont relativement peu atteints (à l'encontre des Salmonelloses ubiquitaires) quoi que plus gravement avec, semble-t-il, un risque particulier de perforation intestinale (58, I05, I96, 203, 239).

Dans les pays en voie de développement, les Shigelloses sont très fréquentes lors du sevrage et sont considérées, en grande partie, responsables de la mortalité infantile (I96), ALBERT (I) notant même 79% des cas avant l'âge de 3 ans.

Dans les pays développés, les nourrissons représentent une proportion moins importante, généralement inférieure à 20% (63,239), mais environ les deux tiers des cas se rencontrent avant l'âge de 10 ans (I87, 2I4, 239).

b) Sexe

Le sexe ne parait pas jouer de rôle propre (I4,I87,239).

c) Tares

Des tares spécifiques, individuelles sont rarement notées.

Par contre, tous les auteurs s'accordent sur l'importance de l'état général (I,I4,I87,I96,203,239). Une mauvaise alimentation, et en particulier une déficience en acide folique joue, peut-être, un rôle spécialement important.

d) Divers

Les collectivités représentent, généralement, des populations à haut risque. Les crèches et les écoles mater-

nelles viennent au premier plan. De même, les prisons, les camps militaires sont souvent notés comme ayant des taux de morbidité relativement élevés (4, 14, 58, 187, 196, 203, 214, 239). Dans les institutions psychiatriques, un taux de morbidité de 1 350 pour 10 000 a été trouvé aux Etats-Unis, en 1967, par rapport à une moyenne de 6 pour la population générale (214).

Il est à noter, cependant, à l'encontre des salmonelloses ubiquitaires, que les épidémies pédiatriques sont rares dans le cadre hospitalier.

C - 4 - ORIGINE DES GERMES

Seuls les hommes et les primates supérieurs sont spontanément atteints de Shigellose, quoi que les germes aient parfois été isolés chez certaines espèces de poissons, de chauve-souris, de bovins et de chiens (14, 203, 214, 239).

Les primates peuvent représenter un risque particulier pour des populations souvent en contact (lieux de recherche ou d'élevage), ROSENBERG (214) notant 510 cas de shigellose chez des primates aux Etats-Unis, entre 1970 et 1972, dont les deux tiers à Sh. flexneri pouvant infecter les humains.

Les origines humaines sont représentées par les malades, les convalescents et les porteurs sains.

L'excrétion des shigella est souvent de l'ordre de 10^8 germes par gramme de fécès pendant la phase aiguë (187), mais diminue rapidement pour disparaitre généralement vers 1 mois, quoi que persistant parfois jusqu'à 3 mois, et exceptionnellement pendant un ou deux ans (4, 14, 187, 196).

Cependant, si la durée de l'excrétion de germes n'est pas très longue, le nombre de porteurs sains parait assez important. Ainsi, dans l'étude de l'OMS (249), on a isolé dans la République Arabe Unie, 7% de porteurs de Shigella parmi des enfants de moins de six ans n'ayant pas eu de diarrhée

depuis au moins deux semaines, et dans l'Ile Maurice : 7,6% des enfants de moins de 5 ans ont été trouvé porteurs, alors que seulement 2% présentaient une diarrhée. Enfin SCHMIT (229) dans une enquête portant sur 841 Zairiens, trouve 1,8% de porteurs sains, chiffre qu'il ne trouve pas très élevé, citant 3% pour Dakar.

En ce qui concerne les pays développés, les porteurs sains sont probablement moins nombreux, la morbidité moins élevée réduisant les contacts, mais PIECHAUD (206) dans son enquête sur l'épidémiologie des Shigelloses en France, conclut néanmoins que "la propagation de la dysenterie bacillaire se fait avec une grande fréquence par les porteurs (sains et convalescents)". De même TALLON (239) note que sur les 18 personnes testées lors d'enquêtes familiales, 6 personnes, soit une sur trois, ont été retrouvées porteurs.

C - 5 - MODE DE CONTAMINATION

a) Directe

La transmission directe est particulièrement fréquente avec les Shigella, aussi bien dans les pays développés que les pays en voie de développement, car la dose infectante est très faible : 10^1 à 10^2 (I96). Ainsi, elle est retrouvée dans les deux tiers des épidémies aux Etats-Unis entre 1964 et 1973 (2I4), et est notée comme prédominante lors des épidémies de crèches (263) aussi bien que lors de cas familiaux (I4,63,I87,239 Au Zaïre, SCHMIT (229) ne trouve pas de différence de pourcentage de porteurs entre les manipulations d'aliments et les non-manipulations et conclut lui aussi à la prépondérance de la transmission inter-humaine.

b) Alimentaire et Hydrique

La transmission par voie alimentaire et hydrique est notée par l'OMS comme "banale" dans les pays en voie de développement (I96); elle est plus rare dans les pays développés. Cependant, PICHAUD (203) estime que les petites épidémies à Paris "sont très fréquentes (ET), causées par des aliments conservés trop longtemps dans de mauvaises conditions ou, bien que ce soit difficile d'en faire la preuve, d'origine hydrique".

c) Divers

Les mouches ont été particulièrement incriminées comme vecteur de transport (IH,I87). Des études (249, 250) ont démontré que la diminution de la population des mouches n'était pas en rapport direct avec une diminution de la fréquence des diarrhées, le nombre de mouches étant plutôt représentatif du niveau d'hygiène d'une localité, mais il ne semble pas y avoir eu d'études concernant spécifiquement les Shigella, dont la dose infectante faible pourrait en faire un cas particulier.

Notons que les Shigella peuvent être contractés par l'intermédiaire d'objets inertes (sièges de toilettes) et peuvent rester viables jusqu'à 46 jours sur du linge sec et 12 jours dans le sol (I87).

En ce qui concerne le groupement des contaminations, il s'agit essentiellement de petites épidémies. La fréquence des foyers familiaux et des épidémies de collectivité parait à peu près égale, ces dernières représentant cependant la majorité des cas (63,237).

TALLON (239) note une majorité de cas isolés mais pense que c'est surestimé par ignorance du mode de contamination. Le mode de transmission (source commune ou inter-humaine) ne parait pas influer sur l'importance de l'épidémie (2I4). Notons à nouveau le rôle de propagation dans la population générale des collectivités et en particulier celles des petits enfants responsables dans les pays développés de la majorité des cas familiaux (I96,2I4,236,237,263).

Les voyageurs ne paraissent pas jouer un rôle important, sauf en ce qui concerne des infections à Sh. dysenteriae 1 et flexneri qui proviennent dans les pays développés, essentiellement de l'étranger (I4,63, 239).

D - GASTRO-ENTERITES A ESCHERICHIA COLI

D - 1 - "GRAVITE CLINIQUE"

a) Diagnostic

Rappelons que l'on reconnait actuellement trois groupes d'Escherichia coli pouvant être responsables d'une pathologie digestive. Ce sont les E. coli entéropathogènes (E.C.E.P.), les E. coli productrices d'entérotoxines (E.C.E.T) et les E. coli invasives (E.C.I.)

E. C. E. P.

Les E.C.E.P. ne sont définies que par leurs sérotypes O. Le diagnostic de diarrhée causée par E.C.E.P. se fait donc, théoriquement, par identification de ces sérotypes d'E. coli dans les selles.

Notons cependant que le nombre de sérotypes reconnus comme appartenant aux E.C.E.P. diffère suivant les organisations internationales. Ainsi, le Center for Disease Control aux Etats-Unis, en compte neuf, l'Institut Pasteur : douze, et l'OMS (Centre d'études sur les E. coli) : quatorze. Cette discordance provient du fait que la pathogénie des sérotypes a été établie en partie sur les bases statistiques. Or, les experts ne sont pas tous d'accord sur les conclusions à tirer des statistiques concernant certains sérotypes.

Cependant, même mis à part ce problème, une difficulté de diagnostic persiste. En effet, les experts ne sont pas tous d'accord sur la valeur étiologique qui peut être accordée à l'isolement d'une E.C.E.P. dans les cas de diarrhée sporadique ou isolée. Plusieurs études (78,79,91,221,266)concluent à l'impossibilité d'incriminer avec certitude un sérotype donné d'E.C.E.P. comme responsable d'une diarrhée en dehors des deux conditions suivantes : soit lorsque le même sérotype est retrouvé chez un grand nombre de malades, soit lorsque le sérotype isolé est démontré comme pathogène d'après d'autres expériences (sur volontaires par exemple).

D'autres études, cependant (I02, I03) trouvent un rapport significatif entre la présence d'E.C.E.P. et l'incidence de diarrhées isolées, et en concluent à la validité du sérotypage pour le diagnostic étiologique.

E.C.E.T.

Les E.C.E.T. ne peuvent être identifiées que par la mise en évidence des entérotoxines produites. Or, ceci nécessite des moyens relativement sophistiqués et coûteux, qui les rendent inaccessibles pour bon nombre de laboratoires (culture sur cellules surrénales de souris Y1, cellules ovariennes de hamster chinois...).

Certains sérotypes O-K-H- paraissent particulièrement fréquents parmi les E.C.E.T. Il est donc possible que le sérotypage puisse jouer un rôle dans la diagnostic, mais peut-être avec les mêmes limites que pour les E.C.E.P.

E. C. I.

On se trouve en face des mêmes problèmes de diagnostic évoqués pour les E.C.E.T.

b) Morbidité

E. C. E. P.

Vu les difficultés de diagnostic évoqués plus haut, la morbidité des E.C.E.P. est difficile à estimer. En effet, beaucoup d'études avancent des taux d'atteinte basés sur le seul isolement d'E.C.E.P. divers dans les selles, qu'il y ait épidémie ou pas, donc sujet à caution d'après certains.

Notons cependant les résultats des études, déjà mentionnés, où un rapport significatif E.C.E.P. -diarrhées isolées était retrouvé, ces études étant récentes et bien concues (I02, I03). 5 à 10% des nourrissons (canadiens) hospitalisés pour diarrhée ont été trouvés porteurs d'E.C.E.P. contre 0,45% des contrôles. Nous citerons aussi l'étude de GRENIER, portant

sur 2 671 nourrissons hospitalisés, où seuls parmi les bactéries isolées par coproculture, les E.C.E.P. furent trouvés liés de façon significative à la présente de diarrhée (96). On notait 7,4% des nourrissons diarrhéiques excrétant des E.C.E.P. contre 1% des contrôles.

Les épidémies pédiatriques en milieu institutionnel à E.C.E.P., au cours desquelles leur pathogénie fut d'abord établie, ont presque disparues des pays développés depuis dix ans (79, 266).

Dans lespays en voie de développement, ces épidémies n'ont jamais été très fréquentes, et nous manquons d'études précises contrôlées. Cependant, les E.C.E.P. sont considérées par certains parmi les causes les plus fréquentes de gastro-entérite du nourrisson dans ces pays (I44, 266).

E.C.E.T.

Les E.C.E.T. sont reconnues responsables d'une grande proportion des "diarrhées du voyageur" et de gastro-entérites aiguës, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Les gastro-entérites aiguës du nourrisson par E.C.E.T. paraissent rares dans les pays développés, mais fréquentes dans les pays en voie de développement, la question restant cependant controversée (7,79,95,2I7,266). Une étude au Bangla - Desh portant sur plus de 6 000 enfants (7) impliquait les E.C.E.T comme la première cause microbienne de diarrhée infantile, tous les agescompris. Elles venaient en deuxième position après les rotavirus chez les nourrissons, et les vibris cholerae chez les enfants de 2 à 9 ans.

Les E.C.E.T. seraient aussi une des causes les plus fréquentes de diarrhée des adultes dans les pays en voie de développement (jusqu'à 39%) (95, 220, 266).

La clinique de la "diarrhée des voyageurs" se résume à une diarrhée survenant dans la semaine qui suit l'arrivée

du malade dans un pays étranger. Touchant 20 à 50% des touristes, elle est surtout fréquente au Mexique, en Afrique du Nord, et au Moyen Orient (2). Les E.C.E.T. ont été impliquées dans 60 à 70% des cas (2).

E. C. I.

Les E.C.I. paraissent relativement rares, mais il est possible que leur fréquence soit sous-estimée. En effet, beaucoup de cas de diarrhée par E.C.I. ont probablement été mis sur le compte des Shigella du fait de la similitude de leurs antigènes. Cette erreur parait plus probable là où les laboratoires sont limités sur le plan technique, mais on note que, même aux Etats-Unis, lors d'une épidémie à E.C.I., celles-ci ont initialement été identifiées comme des Sh dysenteriae 3 (266).

Les E.C.I. seraient surtout fréquentes en Europe de l'Est, et en Europe Centrale (266).

c) Complications

La gravité des affections digestives dues aux E.coli, quel que soit leur type, réside dans la déshydratation et les déséquilibres métaboliques pouvant survenir.

E. C. E. P.

Lors des grandes épidémies pédiatriques des années 1940 et 1950 dans les pays développés, la mortalité atteignait souvent 30% à 50% (187,266). Actuellement, dans les pays développés, elle serait généralement inférieure à 5% (95-187).

Nous ne possédons pas de statistiques concernant la létalité actuelle dans les pays en voie de développement.

E. C. E. T.

Il existe une forme dyssentérique aiguë, appelée "cholera-like" due aux E.C.E.T. qui se voit surtout dans les régions où le choléra est endémique. La déshydratation dans cette

forme est très fréquente, de gravité modérée à sévère chez 30% des enfants et plus de 40% des adultes (7, 266). Avec des soins appropriés, cependant, la mortalité est généralement inférieure à 1% (7). Mais notons à ce propos que selon une estimation, seuls 3% des malades atteints de diarrhée à E.C.E.T. dans ces régions viendront à l'hôpital (I74), pour des raisons culturo-économiques, et pourront donc bénéficier des soins nécessaires.

Une déshydratation sévère est relativement rare lors de "diarrhée des voyageurs" (2,222, 266). On peut noter en revanche qu'il existe un grand nombre de voyageurs du 3ème âge, porteurs de tares préexistantes qui risquent d'être décompensées même lors de déshydratation peu importante.

D - 2 - TRAITEMENT ET RESISTANCE

a) Durée

La durée des entérites causées par les E. coli pathogènes, quel que soit le type, est généralement inférieure à une semaine (2,I03,I87,220266).Le syndrôme dysentérique aigu aurait la plus courte durée : 1 ou 2 jours (7, 220, 266), la gastro-entérite aiguë du nourrisson par E.C.E.P. aurait la plus longue : 4 à 7 jours (I03;I87).

b) Modalités

La courte durée des symptômes explique qu'on connaisse relativement peu l'efficacité des antibiotiques in vivo.

Il n'existe pas d'antibiotiques utilisables contre toutes les E. coli, la sensibilité de chaque souche devant être déterminée par antibiogramme.

E.C.E.P.

La plupart des auteurs optent pour un traitement antibiotique contre les E.C.E.P. (I03,I87.2I9, 246).

Une étude récente (243) fait état de guérisons cliniques supérieures à 70% au 3ème jour du traitement (débuté après uen réhydratation), par rapport à 7% de guérisons cliniques sans traitement au même jour.

Il est à noter qu'en dépit du traitement antibiotique, les coprocultures à la sortie restent souvent infectées par le même germe (environ 25% des cas d'après GRENIER - 96).

E.C.E.T.

Quelques études ont paru démontrer que l'utilisation de la tétracycline diminue la durée de la maladie et de l'excrétion des germes (174, 266).

Vu la courte durée des symptômes, même non traités par antibiotiques, l'utilité d'un tel traitement ne parait pas évidente.

Un traitement prophylactique contre la "diarrhée des voyageurs" avec doxycycline à 100 mg/jour pendant des périodes de courte durée (trois semaines ou moins), s'est montrée efficace dans 85% à 90% des cas (2,266). L'OMS (266) note cependant que les études étaient faites dans des régions où les E.C.E.T. étaient rarement résistantes. A ce propos, le méthyl-5-oxine (Intétrix) à 2 gelules/jour serait, peut-être, aussi efficace (2).

Notre opinion d'un tel traitement prophylactique reste cependant réservée pour deux raisons :
d'une part, ce traitement antibiotique modifie la flore intestinale et augmente donc la susceptibilité à d'autres maladies plus graves de conséquences, en particulier les Shigelloses ou Salmonelloses ;

d'autre part, tout traitement prophylactique sélectionne des germes résistants.

c) Résistance

Des souches d'E. coli résistantes aux antibiotiques sont fréquentes dans la population générale d'individus sains.

Au Japon, en 1974, une résistance aux tétracyclines, à la streptomycine, et au chloramphenicol a été observée respectivement dans 70, 55 et 50% des souches d'E. Coli isolées chez l'homme (I95) Au Royaume-Uni, environ 15% des souches sont résistantes à l'ampicilline (I95).

Comme toujours, la fréquence des résistances varie d'après la région. Ainsi : au Bangla Desh, une résistance des E. Coli parait extrêmement rare (7, 220). Des souches d' E. Coli multi-résistantes ont été responsables d'épidémies graves en Grande-Bretagne, dans les années 60 (266). 12% des isolements pratiqués en Suède en 1971 étaient résistants à l'ampicilline, au chloramphenicol et aux tétracyclines (I95).

Notons, dans les pays développés, la rareté des souches résistantes d'E. Coli chez les animaux sauvages, par rapport aux animaux d'élevage. Ainsi, une résistance aux tétracyclines a été trouvée chez 91% des porcs aux Etats-Unis (I95). Le traitement antibiotique prophylactique dont les animaux d'élevage ont été l'objet parait donc jouer un rôle important dans l'émergence de telles souches résistantes.

D - 3 - POPULATIONS A HAUT RISQUE

a) Age

E.C.E.P.

Les gastro-entérites aiguës dues aux E.C.E.P. se voient essentiellement chez le nourrisson (187,216,249,260. Dans les pays développés, 50% se verraient chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, et 80% chez ceux âgés de moins de 6 mois (I87).

L'allaitement au sein parait augmenter la résistance aux E.C.E.P. (I87,266)et dans le s pays en voie de développement où l'allaitement maternel est habituel, l'âge de fréquence maximale serait de 6 à 12 mois.

Dans les pays développés, la vaste majorité se voit dans les institutions, en particulier les services hospitaliers de maternité et pédiatrie. Par contre, dans les pays en voie de développement, on rencontre le plus souvent des épidémies de communauté.

E.C.E.T.

Les gastro-entérites à E.C.E.T. se voient à tout âge dans les pays en voie de développement. La plus grande fréquence est cependant observée chez les nourrissons (60,216,217,266 sauf la forme "cholera-like" qui, d'après une observation, serait plus fréquente après l'âge de 10 ans (220).

La fréquence des formes infantiles dans les pays développés reste controversée. Les dernières études tendent, cependant, à penser que leur fréquence est limitée (266)

E.C.I.

Il n'a pas encore été établi que certains âges soient plus susceptibles aux E.C.I. que d'autres.

Les cas sporadiques paraissent aussi fréquents que les épidémies, et les épidémies tant communautaires qu'institutionnelles.

b) Sexe

Les garçons seraient plus fréquemment atteints par les E.C.E.P., d'après NELSON (187). Par ailleurs, nous n'avons relevé aucune mention de différence entre les deux sexes concernant les E.C.E.T. et les E.C.I.

c) Tares

Aucune mention de tares spécifiques, individuelles n'est faite dans la littérarure.

D - 4 - ORIGINE DES GERMES

a) Animale

Il n'est pas prouvé qu'il existe une origine animale des E.Coli pathogènes pour l'homme. En fait, d'après les connaissances actuelles, les sérotypes des colibacilles seraient plutôt spécifiques à certaines espèces. Une exception est cependant connue : le sérotype 078 H12, producteur d'entérotoxines, est pathologique aussi bien chez le poulet que chez l'homme (223).

D'autre part, la facilité apparente des échanges bactériens de plasmides, responsables de la synthèse des entérotoxines des E.C.E.T, et la fréquence de ces dernières chez les animaux, rend plausible une origine animale des E.C.E.T.

b) Humaine

Les selles des malades contiennent environ 10^8 germes/gramme (I87).

La notion de porteur sain invoque le même problème du rapport entre la présence d'un sérotype donné et sa pathogénicité. En effet, si le germe isolé n'a pas de pouvoir pathogénique chez d'autres personnes, on ne peut guère considérer l'individu chez lequel il a été isolé comme porteur... Il faudrait donc des études statistiques sur le pouvoir pathogénique des sérotypes incriminés isolés chez ces personnes apparamment saines.

D - 5 - MODES DE CONTAMINATION

E.C.E.P.

Les E.C.E.P., à l'origine des épidémies pédiatriques dans les pays développés des années 50, étaient généralement transmises à partir d'un enfant malade par voie fécale interhumaine (manque d'hygiène personnelle), parfois par l'intermédiaire d' objets, rarement par voie aérienne (58,I87,247,266)

E.C.E.T.

Les voies alimentaires et hydriques sont surtout incriminées dans la transmission des E.C.E.T. dans les pays développés. La dose infectante élevée pour les E.C.E.T. : 10^{10} à 10^{12} germes(151,187 247) est probablement responsable de la faible importance de la transmission directe.

Dans les pays en voie de développement, où les conditions d'hygiène sont souvent très mauvaises, ce type de transmission est beaucoup plus importante (266).

E.C.I.

La majorité des épidémies connues, dues aux E.C.I. ont été transmises par voie alimentaire ou hydrique (58, 227, 266).

Nous ne possédons cependant pas assez de documentation pour affirmer que la voie directe n'ait pas d'importance.

III - REFLEXIONS SUR LES MODES D'ACTION POSSIBLES

Nous revenons donc, après cette analyse épidémiologique, à la question de l'intérêt d'une vaccination contre ces maladies.

A - L'AMELIORATION DES CONDITIONS D'HYGIENE

Nous ferons une distinction entre les pays développés et les pays en voie de développement, les niveaux d'hygiène n'étant, actuellement, guère assimilables, et par conséquent, les mesures envisagées non plus. Cependant, si les mesures dont il sera question pourles pays en voie de développement n'auraient guère d'intérêt pour les pays développés, l'inverse n'est pas vrai.

A - 1 - PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Les moyens proposés comprennent essentiellement le développement du réseau d'eau, la construction de latrines, et l'éducation sanitaire du public.

On a démontré, en effet, qu'une bonne disponibilité de l'eau, quelle que soit sa qualité bactériologique, était capable d'entrainer une diminution des shigelloses (111, 249). Mais ces dernières paraissent être un cas unique.

Par contre, pour faire diminuer la fréquence de l'ensemble des maladies entériques, cette disponibilité en eau doit être associée à d'autres mesures d'hygiène (132, 133, 155, 249, 250).

Ainsi, l'OMS (249) a comparé deux communautés au Soudan : l'une avait de l'eau (de bonne qualité bactériologique) arrivant par tuyauterie sur les lieux (quoique pas dans les maisons), l'autre n'en avait pas du tout, et les deux possédaient des latrines avec écoulement à l'air libre.

Or, aucune différence significative n'a été retrouvée pour la fréquence de diarrhée dans les deux communautés.

Cette étude fait ressortir, en particulier, l'importance des connections d'eau à l'intérieur des maisons et non seulement à proximité. En effet, l'eau provenant des tuyaux était stockée ensuite à l'intérieur des maisons, dans des urnes dont l'eau était toujours contaminée par les fécès.

Dans le même esprit, il n'y a pas eu de réduction du pourcentage des diarrhées au Bangla Desh, suite à l'installation de puits, car la population continuait à utiliser l'eau de surface, contaminée, aussi bien que l'eau protégée (I57).

Même en ce qui concerne les Shigelloses, une étude(III) rapporte une diminution de 5% après installation d'eau sur les lieux, et de 5% quand il y avait arrivée d'eau à l'intérieur même des maisons.

Notons en passant qu'il existe une proportion non négligeable de personnes dont les maisons ne peuvent être équipées d'arrivée d'eau à l'intérieur.

Il parait donc nécessaire qu'il existe un ensemble de mesures d'assainissement entourant la disponibilité de l'eau pour que celle- ci soit très efficace.

Une des études les plus complètes concernant les avantages respectifs de programmes d'immunisation et d'assainissement est, sans aucun doute, l'analyse épidémiométrique de CVJ ETANOVIC, à propos de la Fièvre Typhoïde (269). Utilisant un ordinateur, il compare pour unepopulation donné les effets à court et à long terme de la construction de latrines "privées" par rapport à un programme d'immunisation. Il en conclut qu'au bout de 10 ans, les effets sur la morbidité sont à peu près identiques, avec l'avantage en plus, dans le cas d'une meilleure hygiène, d'une diminution générale des autres maladies entériques ; qu'au bout de vingt ans, les coûts deviennent du même ordre. Par contre, les bienfaits d'un programme d'immunisation sont immédiats et bien plus élevés pendant les dix premières

années, pour un coût nettement moins important.

Il existe plusieurs paramètres dans cette étude, qui ne prétend pas apporter toutes les réponses, mais uniquement être un modèle à adapter aux conditions existantes. Les paramètres concernent essentiellement le coût de la construction et l'efficacité des latrines pour faire diminuer la morbidité, les coûts et l'efficacité du programme de vaccination.

A propos de l'efficacité supposée, nous trouvons un peu optimiste de penser que les individus concernés fourniront gratuitement la main d'oeuvre et le matériel nécessaire pour entretenir ou refaire les latrines. Ceci peut paraitre un détail, mais l'entretien représente un facteur important pour assurer l'efficacité de ces latrines.

Si, en effet, dans certains cas, la présence de latrines comparée à "l'excrétion dans la nature" parait apporter une réduction du pourcentage de diarrhées allant jusqu'à 50% (63, 81, 132, 215), des latrines non entretenues de façon hygiénique peuvent même avoir l'effet inverse, en augmentant le pourcentage de diarrhées. Ainsi, l'étude de l'OMS (249) rapporte un chiffre plus élevé (de façon significative, $p < 0,001$) chez les familles possédant des latrines mal entretenues que chez des familles n'en possédant pas.

On note, à ce propos, que les fécès humains laissés dans la nature, dans les pays en voie de développement, sont le plus souvent mangés dans un délai relativement court, par des animaux omnivores laissés en liberté, tels cochons et chiens (observation personnelle). Ceux-ci peuvent ainsi remplir un certain rôle hygiénique, du moins pour les maladies exclusivement humaines, en réduisant le contact humain avec les fécès (le contact avec des animaux est d'ailleurs évité) et en empêchant l'infiltration des déchets dans le sol et l'eau.

Par ailleurs, les études épidémiométriques, comme le note lui-même CVJETANOVIC ailleurs (40), sont plus aptes

à analyser des situations données qu'à prévoir l'avenir. Ainsi, dans l'étude de l'OMS (249), il était démontré un pourcentage de diarrhée plus faible pour des personnes utilisant des latrines que pour celles dans la même région excrétant dans des champs de canne à sucre. Mais rien ne permet de dire que les personnes travaillant dans les champs changeront leurs habitudes pour se déplacer jusqu'à l'emplacement d'une latrine, si elle existe. L'effet voulu dépend donc d'un changement d'habitudes parallèles à l'installation de dispositifs hygiéniques, et CJVETANOVIC note lui-même qu'en l'absence de tels changements, les améliorations apportées par des installations hygiéniques ne sont que temporaires. Or, le changement d'habitude, c'est-à-dire l'éducation sanitaire du public, est une affaire de très longue haleine.

Une autre condition pour assurer l'efficacité de telles latrines, c'est la disponibilité de l'eau, problème que nous avons déjà évoqué. Son importance est bien mise en évidence dans l'étude de CVJETANOVIC. En effet, la population qu'il a prise comme référence est celle de l'Ouest de Samoa. Il a constaté, lors d'une application encore plus précise de son modèle, qu'il existe dans ce pays deux régions différentes du point de vue de la disponibilité de l'eau, et il en vient à conclure que l'immunisation serait plus efficace que la construction de latrines dans la région pauvre en eau.

Nous pensons cependant que des mesures d'assainissement sont particulièrement efficaces envers les Fièvres typho-paratyphiques. En effet, il est généralement admis que la baisse spectaculaire de la morbidité de celles-ci, dans les pays développés, est essentiellement la conséquence de l'amélioration de l'hygiène (et du niveau de vie) (269, 210, 125). Ainsi qu'on l'a déjà noté, les fièvres typho-paratyphiques devraient même disparaitre complètement de ces pays s'il n'y avait de foyers endémiques dans le reste du monde.

La fréquence des Shigelloses parait aussi particulièrement apte à diminuer lors de l'application de mesures d'hygiène. En effet, l'homme représente le réservoir essentiel des germes ; une bonne disponibilité d'eau, quelle que soit sa qualité bactériologique, parait diminuer leur fréquence ; et les mouches dont le nombre est en rapport avec le niveau d'hygiène, jouent, peut-être, un rôle dans leur transmission.

Notons, cependant, qu'il n'estpas démontré, comme pour les Fièvres typho-paratyphiques, que ces mesures d'hygiène feraient disparaitre la maladie. Il semble plutôt qu'elles entraineraient une diminution de la mortalité (et non de la morbidité) consécutive au changement des fréquences relatives des sous-groupes. En effet, nous avons déjà noté que les Sh Boydii et Sh. sonnei devenaient les sous-groupes dominants lors d'amélioration d'hygiène, et que ces sous-groupes sont généralement responsables de formes cliniques moins graves que celles causées par les Sh Flexneri et Sh dysenteriae. De plus, la morbidité est particulièrement difficile à faire baisser du fait de la très faible dose infectante.

Les Salmonelloses non typho-paratyphiques représentent un cas particulier du fait de l'importance de l'origine animale des germes. Rappelons de plus que la fréquence de cette pathologie reste très élevée dans les pays développés.

A partir de ces deux faits, on peut mettre en doute l'efficacité de la construction de latrines.

Par ailleurs, ces Salmonelloses atteignent électivement les nourrissons. Or, nous sommes personnellement persuadés que la présence de latrines est relativement peu efficace pour réduire la dissémination des selles des nourrissons.

Le développement des réseaux d'eau et l'éducation sanitaire nous paraissent donc des méthodes d'hygiène plus aptes que les latrines, à réduire la fréquence des Salmonelloses non typho-paratyphiques, sans pour autant être la réponse idéale.

Vu la complexité et l'incertitude des données concernant l'épidémiologie des escherichia coli pathogènes pour l'homme, nous ne pouvons tirer des conclusions générales à propos des avantages ou des désavantages que représenteraient les méthodes d'amélioration du niveau d'hygiène.

Revenant à un point de vue plus général, les bénéfices les plus importants qu'apportent les mesures d'assainissement, résident, d'une part dans l'évolution concommittante vers un niveau de vie plus élevé et une diminution générale de toutes les infections entériques, même des parasitoses; d'autre part dans la nature acquise de ces bénéfices, une fois les améliorations réalisées (alors que les vaccinations sont obligatoirement à répéter). Le grave inconvénient réside dans la nécessité d'un ensemble d'améliorations d'hygiène dont l'éducation du public n'est pas la moindre, avant que l'effet soit net. Or, pour arriver à cela, le temps nécessaire pour la mise en place devient très long, et le prix très couteux : U.S. $30-54 (150 à 270 F) per capita (estimation 1979) (261) par rapport à U.S. $ 0,50 (2,50 F) per capita uniquement pour des latrines (estimation 1978 ; 269) et U.S. $ 0,20 (1F) per capita pour une immunisation (269).

En ce qui concerne le temps, l'OMS considérait en 1972 (194) que "les chances de parvenir à l'éducation du public, l'application de mesures d'assainissement simples, et la promotion de l'hygiène publique et individuelle dans les quatre ou cinq prochaines décennies sont bien minces".

A - 2 - PAYS DEVELOPPES

Les mesures d'hygiène susceptibles de réduire la morbidité des pathologies en question consistent en une amélioration de l'hygiène personnelle (ce qui sous-entend une éducation sanitaire), et des mesures publiques de réglementation et de surveillance.

Notons simplement, en ce qui concerne l'hygiène personnelle, son importance particulière pour les individus travaillant dans des établissements de soins et en milieu pédiatrique ; son amélioration aurait été en grande partie responsable de la diminution des épidémies hospitalières de Salmonella non typho-paratyphiques.

D'autres mesures individuelles à souhaiter concernent la préparation des aliments : cuisson adéquate et temps minimum en dehors du réfrigérateur

De même nous paraissent importants la réglementation et la surveillance des denrées alimentaires, des eaux de consommation, des eaux de surface, de baignade et des systèmes d'élimination des déchets.

Notons, par contre, que la surveillance des animaux d'élevage pour les Salmonelloses non typho-paratyphiques ne parait pas d'une grande efficacité vu les taux d'infection trouvés à la vente aux Etats-Unis.

Les réglementations concernant les porteurs sains nous paraissent très importantes.

Ainsi, le dépistage des porteurs doit être systématique pour les professions pouvant être à l'origine de contamination : boucher, patissier, cuisinier, personnel hospitalier... Ce dépistage est prévu, en France, depuis 1968, pour le personnel appelé à participer à la préparation ou à la distribution des repas dans les services hospitaliers, de soins ou de cure, et dans les établissements publics universitaires et scolaires.

Dans le même esprit, le dépistage par coproculture doit être systématique chez tout enfant entrant à l'hopital et non réservé aux seuls suspects ; de même, ce contrôle devrait être effectué avant l'autorisation de fréquenter une crèche ou autre lieu public, (pouponnière, maternelle).

Enfin, le personnel soignant devrait, lui aussi, être contrôlé de façon régulière.

Une fois dépistés, lesporteurs doivent être évincés des professions ou institutions où ils peuvent être à l'origine d'une contamination, tant qu'il n'y a pas trois coprocultures négatives successives; les enfants en milieu hospitalier doivent être isolés.

Notons que l'application de ces mesures aux "porteurs" d'E. Coli parait difficile pour les raisons déjà évoquées.

B - AMELIORATION DE LA QUALITE DES SOINS

On l'envisage surtout pour les pays en voie de développement, où les centres de soins et le personnel soignant sont très insuffisants par rapport aux besoins.

L'intérêt de ce mode d'action tient au fait que lors de traitement adéquat, la mortalité due à ces pathologies diminue en flèche. Rappelons, en effet, que la mortalité est essentiellement due à la déshydratation. Par ailleurs, il n'y a pour ainsi dire pas d'incapacité à long terme. Enfin, comme pour l'hygiène, les bénéfices attendus comportent la réduction de la mortalité causée par toute une gamme de pathologies, d'où un niveau de vie général plus élevé, et ces bénéfices une fois acquis, sont permanents, une fois les améliorations réalisées.

Les difficultés de réalisation d'un tel projet tiennent, évidemment, au coût élevé nécessairement et à la lenteur de la mise en place. Le coût de la mise en place d'un système de soins élémentaires a été estimé, en 1979, à $ 0,40 à 7,50 (2 à 37 F) (261).

Notons, à ce propos, que si la durée d'hospitalisation nécessaire pour les maladies en question est relativement courte (exception faite des Fièvres Typho-paratyphiques)

les soins nécessités sont souvent assez intenses pour ne pas pouvoir être réalisés en dehors d'un milieu hospitalier.

Ajoutons qu'un changement d'habitudes culturelles sera nécessaire dans beaucoup de régions du monde avant que le dispositif de soins mis en place soit utilisé par la population avec un maximum d'efficacité.

C - LA VACCINATION

Le grand avantage d'une vaccination consiste en son action immédiate contre la morbidité et mortalité.

Tout acte non immédiat implique une morbidité longtemps élevée, et donc une utilisation parallèle des antibiotiques. Or, une des conséquences graves de l'utilisation intensive des antibiotiques est l'augmentation des résistances des germes aux antibiotiques.

La rapidité avec laquelle sont apparues des souches résistantes et multi-résistantes, et la rapidité de leur extension dans le monde, fait craindre que si l'utilisation des antibiotiques ne se réduit pas, ceux-ci diviennent peu êfficaces dans un futur relativement proche, et avant que les avantages d'une bonne hygiène mondiale soient manifestes.

Il est possible qu'une meilleure réglementation de l'utilisation des antibiotiques soit suffisante pour écarter ce risque, car leur utilisation massive prophylactique chez les animaux, l'absence de toute réglementation concernant leur vente dans beaucoup de pays en voie de développement, et leur utilisation trop souvent aveugle et/ou de façon prophylactique par les médecins de tous lespays du monde, paraissent être les facteurs læplus importants dans le développement et la

dissémination de cette résistance (I95). A présent, cependant, cette réglementation ne parait pas facile à mettre en place.

En ce qui concerne le coût d'une vaccination, la nécessité de sa répétition pour assurer une protection continue est un inconvénient certain.

Notons, cependant, à ce propos, que le coût d'un programme de vaccination dépend de l'étendue de la population visée. Ainsi, dans les maladies où il existe des populations à haut risque identifiables et pouvant être facilement contactés, tels les nourrissons, le coût diminue alors que le pouvoir prophylactique reste élevé. Ce principe est aussi important pour les pays développés que les pays en voie de développement.

De plus, comme il en sera discuté dans le chapitre suivant, les vaccinations par voie orale paraissent offrir de grands avantages du point de vue prix et facilité d'exécution d'un programme d'immunisation.

Finalement, remarquons que les vaccinations peuvent être utiles chez les animaux aussi bien d'un point de vue économique, pour les éleveurs, que pour la source de contamination qu'ils représentent pour l'homme, en ce qui concerne les salmonelloses non typho-paratyphiques et, peut-être les E.Coli.
En effet, des mesures d'hygiène paraissent incapables d'assurer un tel rôle prophylactique auprès d'animaux.

IV - C O N C L U S I O N

Nous reprenons les trois points évoqués dans l'introduction de ce chapitre, qui nous paraissent justifier l'intérêt d'une vaccination :

A - LA GRAVITE

Celle-ci nous parait démontrée.

En effet, la morbidité et/ou la mortalité sont élevées partout dans le monde, à l'exception des Fièvres typho-paratyphiques dans les pays développés. Le diagnostic n'est pas toujours aisé, et nécessite souvent des moyens importants.

Le traitement comprend l'utilisation d'antibiotiques auxquels la résistance des germes augmente de façon inquiétante et des soins relativement intenses. On note cependant que la durée de l'immobilisation nécessaire est relativement courte, exception faite des Fièvres Typho-paratyphiques.

B - EFFICACITE DES MODES D'ACTION PROPOSES

Leur efficacité respective nous parait dépendre de la maladie en question.

Ainsi, l'amélioration de l'hygiène nous parait particulièrement efficace, comme méthode prophylactique contre les Fièvres typho-paratyphiques pour les raisons suivantes :

1 - une bonne hygiène parait apte à les faire disparaitre, même en l'absence de toute autre mesure prophylactique,

2 - le traitement est relativement long et peut être émaillé de complications graves, d'où un intérêt relativement faible pour une amélioration des soins,

3 - il n'y a pas de population à haut risque circonscrite qui soit facilement accessible à un programme de vaccination.

Les Salmonelloses non typho-paratyphiques bénéficieraient plutôt d'un programme de vaccination car:

1 - l'origine zoologique importante des bactéries rend impossible l'éradication de la maladie par des mesures d'hygiène seulement,

2 - un programme de vaccination limité aux nourrissons ferait disparaitre la majeure partie des cas humains,

3 - une vaccination utilisable pour les animaux apporterait de grands bénéfices économiques pour lès éleveurs et une réduction de la morbidité humaine.

Cependant, le mode d'action qui apporte le maximum de bénéfices doit être discuté dans chaque cas d'après les conditions locales. Ainsi, on peut difficilement porter un jugement global sur une localité où existeraient (ou pourraient facilement exister) une bonne distribution d'eau de haute qualité bactériologique avec une population stable possédant un bon niveau d'éducation, et une localité aride, peuplée par des nomades sans aucune éducation.

Le choix du mode d'action à adopter face aux Shigelloses nous parait particulièrement dépendant des conditions locales.

La disponibilité en eau, quelle que soit sa qualité bacteriologique parait entrainer une diminution importante des Shigelloses. Des mesures d'assainissement liés à un apport D'eau auraient donc une grande éfficacité.

Par contre, il existe des populations à haut risque relativement circonscrites: les collectivités (asiles psychiatriques, prisons, crèches), et les nourissons dans les pays en voie de dévelopement. Donc, dans les régions où l'eau est difficile à procurer, un programme de vaccination aurait tendence à être plus éfficace que des mesures d'assainissement. De plus, une vaccination serait toujours plus éfficace pour les collectivités mentionnées. En effet la morbidité reste très élevée même dans les pays developés, où l'eau est abondante et le niveau d'hygiène personnelle relativement élevée.

Les nourrissons représentent la quasi-totalité des cas d'entérite à E.c.E.P.. Un programme de vaccination serait donc particulièrement éfficace.

Deux syndromes sont à individualiser parmiles entérites à E.c.E.T.:

1 - la diarhée des voyageurs, qui se prêterait parfaitement à la vaccination des individus se préparant au voyage,

2 - le syndrome "choléra-like", où par contre il n'existe pas de population à haut risque bien circonscrite, rendant difficile un programme de vaccination. Du fait de la très courte durée des symptômes (un ou deux jours), et la très faible mortalité lorsqu'il y a traitement, l'amélioration des possibilités de soins médicaux, serait d'une grande éfficacité.

C - BENEFICES PROPRES AUX VACCINATIONS

Le bénéfice principal d'une vaccination par rapport aux autres moyens de lutte contre ces pathologies dans les pays en voie de dévelopement réside évidemment dans sa rapidité d'action. Des millions de vies pourraient ainsi être sauvées en attendant la mise en place des améliorations de l'hygiène et des soins médicaux.

Dans les pays dévelopés,où cette mise en place est déja réalisée, la morbidité de ces pathologies reste élevée parmi certaines populations à haut risque (à l'exception de la Fièvre Typhoïdeet des entérites à E.c.E.T. et E.c.I.). La possibilité de vacciner ces populations serait donc d'une grande utilité.

Remarquons enfin que la diminution de l'utilisation des antibiotiques, qui suivrait théoriquement la réduction de la morbidité de ces pathologies, aurait aussi pour conséquence de ralentir l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques utilisés.

C H A P I T R E I I

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

INTERET ACTUEL

DE LA VOIE ORALE POUR DES VACCINATIONS

CONTRE LES PATHOLOGIES D'ORIGINE DIGESTIVE

DUES AUX SALMONELLA, SHIGELLA ET ESCHIRICHIA COLI

I - INTRODUCTION

Nous aborderons dans ce chapitre l'intérêt théorique que présente la voie orale par rapport à la voie parentérale pour une vaccination. Les résultats obtenus sur le plan pratique seront présentés dans le chapitre suivant.

Les avantages escomptés de la voie orale sont triples :

1 - une efficacité supérieure des programmes de vaccination
2 - une absence de complications secondaires dues à la vaccination
3 - un pouvoir d'immunisation supérieur contre les germes entéropathogènes.

II - SUPERIORITE DES PROGRAMMES DE VACCINATION

Un programme de vaccination comporte globalement trois étapes : la fabrication des vaccins, leur envoi et stockage et leur administration aux individus choisis.

** Pour une première étape, la vaccination orale n'apporterait pas de bénéfices particuliers. Notons cependant que pour les pays en voie de développement, cette fabrication représente l'étape la moins coûteuse. En guise d'exemple, l'OMS (109) estime que la fabrication des quatre vaccins : BCG, Diphtérie-Polio-Tétanos, anti-rougeole et anti-polio, ne représente que 20% du coût de la distribution du vaccin.

** L'envoi et le stockage des vaccins, par contre, représente traditionnellement une étape relativement coûteuse.

En effet, tout vaccin sous forme liquide présente une durée de conservation limitée et une grande fragilité à la chaleur (108, 125, 139). Or, la majorité des vaccins d'administration parentérale se présente sous cette forme. Ils ne peuvent donc être envoyés et stockés que dans un temps limité, et nécessitent l'emploi continu d'équipements réfrégérants. Les conditions de distribution sont particulièrement difficiles à réaliser dans les pays en voie de développement où le réseau routier est souvent limité et mal entretenu, l'équipement plus rare, les sources énergétiques marginales et les températures ambiantes plus élevées (108, 139).

** Les vaccins administrés par voie orale n'étant pas injectés dans la circulation peuvent être facilement préparés sous forme sèche (121, 194, 207, 261) -tablettes souvent- ce qui permet une "conservation pratiquement illimitée, même dans des conditions défavorables" (121).

Quelques remarques nous paraissent cependant nécessaires :

D'une part, la durée de conservation des vaccins à microbes vivants est augmentée par la conservation au frais, même s'ils sont sous forme sèche. Ce sont des vaccins composés de microbes tués ou d'extraits antigéniques qui présenteraient le plus grand intérêt du point de vue stockage et envoi.

D'autre part, l'on tente actuellement de produire des vaccins à utilisation parentérale sous forme sèche, l'OMS estimant que seule cette forme de vaccin permettra un programme de vaccination élargi et mondial (125). De tels vaccins nécessiteraient, cependant, l'adjonction d'un liquide stérile, de composition contrôlée, avant leur injection. Ceci serait inutile pour les vaccins à administration orale.

Notons finalement la possibilité, déjà existante, de préparer des micro-organismes sous forme d'aérosols et de

"poussières" pouvant être projetés sur des aliments ou de l'eau buvable (139).

C'est dans l'administration aux individus, cependant, que l'avantage des vaccinations orales est le plus net, grâce à l'élimination de la nécessité de personnel et d'équipement spécialisés. En effet, pour une distribution de tablettes, il n'y a plus besoin d'infirmières (voire de médecins), de matériaux d'injection (seringues, aiguilles..) ou d'équipement de stérilisation, d'où une vaccination de masse plus rapide et moins coûteuse.

La possibilité de mélanger des vaccins oraux à des aliments ou à de l'eau buvable parait aussi offrir de grandes possibilités pour des vaccinations de masse. Notons que cette méthode (avec un vaccin anti E. Coli) est déjà utilisée avec succès auprès d'animaux en Grande Bretagne (70).

Un problème déjà soulevé, réside dans le contrôle de la prise du vaccin. En effet, si le contrôle ne pose pas de problèmes pour des vaccinations parentérales par personnel spécialisé, il est moins évident que des tablettes distribuées soient aussi effectivement ingurgitées.

Le mélange du vaccin à de la nourriture parait être un moyen sûr, du moins dans les pays en voie de développement. On pourrait aussi envisager des centres de contrôle de la prise du vaccin, ces centres ne nécessitant toujours pas de personnel ou d'équipement spécialisé.

Il reste peut-être le problème des nourrissons nourris au sein, ce qui est particulièrement fréquent dans les pays en voie de développement, mais cela ne nous parait pas poser un problème insoluble, surtout dans des centres de contrôle.

Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'immunisation secondaire à la vaccination orale se produit généralement plus rapidement que lors de vaccinations parentérales. Cette rapidité d'action serait particulièrement utile lors de l'apparition d'épidémies.

L'absence d'accidents secondaires aux vaccinations orales constitue une part importante de leurs avantages pour des programmes d'immunisation.

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait qu'il n'y a jamais d'accidents secondaires à l'utilisation de vaccins administrés par voie orale (20,84,121,125,194,207,257,261). Tout au plus a-t-on remarqué des incidents de type douleurs abdominales, nausées, vomissements et parfois épisoles diarrhéiques.

De plus, il n'y a évidemment, jamais d'infections qui peuvent être secondaires aux injections.

Remarquons, finalement, qu'une tablette fait moins "peur" qu'une injection, d'où probablement moins de résistance d'ordre psychique à se faire vacciner.

Pour résumer, les avantages apportés par une vaccination orale, pour des programmes d'immunisation, sont :

1 - une plus grande facilité pour atteindre un plus grand nombre d'individus

2 - une plus grande rapidité d'action, d'où une plus grande utilité lors d'épidémies,

3 - un coût réduit,

4 - un manque d'accidents secondaires.

Le problème du contrôle de la prise du vaccin peut se poser.

III - SUPERIORITE DU POUVOIR D'IMMUNISATION

Cette supériorité d'immunisation de la vaccination orale repose sur les deux constatations suivantes :

1 - la paroi digestive représente le "point d'attaque" des germes entéropathogènes,

2 - cette paroi est le siège d'un système immunitaire local.

Il parait donc raisonnable de penser que le système immunitaire intestinal joue un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre ces pathogènes. Or ce système immunitaire réagissant essentiellement aux stimuli provenant par voie digestive, il parait logique que le vaccin utilise la même voie.

Nous nous proposons dans les pages suivantes, de revoir les connaissances actuelles sur la physiopathologie des maladies en question d'une part, sur le système immunitaire intestinal d'autre part. Nous les rattacherons autant que possible aux éléments spécifiques des germes qui nous intéressent.

A - PHYSIOPATHOLOGIE

A - 1-INTRODUCTION

La connaissance des mécanismes par lesquels un germe infecte son hôte et, par conséquent, les changements pathologiques qui surviennent dans ses tissus, nous apparait, en effet, comme première condition à remplir pour aborder rationnellement la mise au point des vaccins. C'est d'ailleurs grâce à la mise en évidence du rapport direct entre les effets de l'exotoxine

et les manifestations pathologiques de la maladie qu'a pu être développé le vaccin antitétanique (une anatoxine), l'un des plus efficaces qui existe (194).

De grands progrès ont été fait ces dix dernières années dans la connaissance de la physiopathologie des entéropathogènes bactériens, même s'il persiste d'importantes lacunes. Une des grandes difficultés responsables de ces lacunes tient à la rareté des germes qui infectent naturellement et l'homme et les animaux, que l'on peut commodément utiliser au laboratoire. Il s'ensuit que les observations physiopathologiques chez les animaux sont d'extrapolation difficile chez l'homme et toujours sujettes à caution. D'autre part, les études sur volontaires sont de réalisation difficile, bien qu'apportant des renseignements précieux.

Il nous parait utile de préciser quelques termes utilisés avant d'aborder les processus spécifiques.
Ainsi, par "exotoxine", nous entendons toute toxine "formée soit dans le microbe lui-même, soit en dehors de lui par l'action d'un ferment qu'il a secrété, et diffusant dans le milieu ambiant" (82);
par "entérotoxine", nous entendons des exotoxines ayant comme caractéristique de provoquer des altérations fonctionnelles et transitoires au niveau des entérocytes, sans qu'il y ait aucune modification morphologique ;
enfin, par "endotoxine", nous entendons la paroi cellulaire des germes bactéries-gram-négatif qui possède des propriétés toxiques diverses lors de la désintégration de la bactérie.

Rappelons aussi que toutes les pathologies dont il est question, à l'exception des fièvres typho-paratyphiques, correspondent à des syndromes cliniques de dysenterie caractérisée par des évacuations fréquentes et acqueuses, ou des deux.

Il est généralement admis que la dysenterie se produit lors d'envahissement de la paroi colique, alors que la diarrhée (du moins dans sa forme acqueuse pure) est plus souvent en rapport avec une atteinte iléale par une toxine microbienne.

A - 2 - SALMONELLA TYPHO-PARATYPHIQUES

L'explication de la physiopathologie de la Fièvre typhoide donnée par REILLY dans les années 30 et 40 reste d'acceptation courante.

Il s'agit, selon REILLY, d'une "toxi-infection généralisée, à porte d'entrée digestive et avec relais ganglionnaire mésentérique" (72). L'enchainement se conçoit de la façon suivante : après avoir pénétré dans l'intestin, les bacilles typhoparatyphiques aboutissent aux ganglions mésentériques. L'endotoxine libérée à ce niveau se fixe sur les éléments neuro-végétatifs sympathiques de l'abdomen, par affinité nerveuse particulière. Cette fixation de l'endotoxine sur les éléments nerveux est responsable des manifestations générales de la maladie telles le tuphos, la fièvre et la leucopénie. En même temps, se produit une multiplication des germes dans les ganglions, suivie d'une dissémination sanguine et une infection secondaire des organes les plus divers.

Les auteurs anglo-saxons sont cependant moins persuadés du rôle joué par l'endotoxine. HOOK (112) se basant sur les expériences de HORNICK (114) fait deux objections : D'une part une tolérance acquise à l'endotoxine typho-paratyphique par injections intra-veineuses répétées ne change en rien les manifestations d'une Fièvre Typhoïde provoquée par la suite ; d'autre part, l'on ne trouve à peu près pas d'endotoxine circulant dans le sang.

FROTTIER (72) fait remarquer cependant que ce n'est pas la présence de l'endotoxine dans le sang qui est rendue responsable des manifestations pathologiques, mais leur action au niveau des éléments neuro-végétatifs sympathiques de l'abdomen.

Par ailleurs, le rôle que pourrait jouer l'endotoxine dans certaines manifestations de la maladie, en particulier la coagulation intravasculaire, n'est pas connue, comme le remarque une étude de l'OMS (194).

Notons que la susceptibilité à la maladie est variable suivant les souches (112) et le nombre de bacilles ingérés. On a constaté que les doses moyennes étaient de 10^9, 10^7, 10^4 et 10^3 germes pour infecter respectivement 100% et 50%, 25% et 0% des volontaires (114).

A - 3 - SALMONELLOSES NON TYPHO-PARATYPHIQUES

La pathogénie des Salmonella non typho-paratyphiques semble liée à deux facteurs, dont les importances relatives ne sont pas encore connues avec précision.

Le premier facteur correspond au pouvoir d'envahissement. En effet, les Salmonella traversent la bordure en brosse, et se multiplient dans la lamnia propria (5, 187, 255).). La profondeur de la pénétration expliquerait la possibilité de passages sanguins et l'isolement du germe dans l'hémoculture (5, 255). Il parait probable que la dissémination à partir de l'intestin se fait par voie lymphatique (87, 187).

Cet envahissement ne suffit cependant pas pour expliquer l'hypersécrétion iléale observée le plus souvent au cours de la maladie (5,87,112,140,187). On a, en effet, observé quelques rares souches envahissantes qui ne provoquaient pas de sécrétion de liquide (112, 196).

Un deuxième facteur dans la pathogénie de ces Salmonella concernerait donc l'action d'une toxine, rendue responsable de l'hypersécrétion iléale.

Pour certains auteurs, cette toxine correspondrait à l'endotoxine des Salmonella qui possèderait des propriétés analogues à celles des bacilles typhiques et paratyphiques (5).

Pour d'autres, il s'agirait plutôt d'une entérotoxine (58,112,140,196). En effet, des études récentes ont trouvé des souches de Salmonella non typho-paratyphiques produisant des entérotoxines soit cholera-like, soit thermostable E. Coli-like (196), soit Shigella dysenteriae-1- like (140).

Si ces observations sont confirmées, il s'avère que les Salmonella possèdent à la fois des propriétés envahissantes et entérotoxiques. D'après nos connaissances actuelles, cependant, l'envahissement préalable de l'intestin est obligatoire pour l'induction de la sécrétion, donc de l'action des toxines (58, 87, I96).

. - SHIGELLOSES

La physiopathologie des Shigelloses présente certaines analogies avec celle des Salmonelloses non typho-paratyphiques. En effet, l'importance de l'envahissement pariétal est bien établie, mais le rôle joué par d'éventuelles toxines reste discuté dans les deux cas.

L'envahissement pariétal des Shigella présente cependant deux différences importantes avec celui des Salmonella. D'une part, il se fait surtout au niveau du colon plutôt que de l'intestion grêlé (5, 87, II2, I40, I87, 255); d'autre part, la multiplication des germes se fait dans les couches superficielles de la paroi intestinale (99, 2I0, 234, 244).

Plusieurs facteurs sont connus, en rapport avec la capacité d'envahissement.. Parmi ceux-ci, nous noterons la morphologie des colonies, les formes opaques étant non virulentes (I5I, I87, 203) et la nécessité d'adhérence des bacilles à la paroi (I4, I5I). Il est possible que la capsule joue un rôle (I5I, I87). De plus, on connait trois régions chromosomiques ayant un rapport avec la capacité d'envahissement. L'ablation d'une quelconque d'entre elles entraine une perte de virulence. Notons que lors d'ablation d'une de ces régions (la région xylose-Rhamnose), les germes pénètrent dans les cellules, mais sont incapables de s'y multiplier (244).

Deux éléments bien établis ont permis d'évoquer la possibilité d'un rôle joué par une exotoxine dans la pathogénie des Shigelloses.

1 - la production, connue de longue date, d'une exotoxine par le Sh. dysenteriae 1 (bacille de Shiga). Notons qu'il s'agit des formes les plus graves des dysenteries bacillaires.

2 - la présence fréquente, en début de maladie, d'une diarrhée acqueuse, laquelle semble due à une hypersécrétion de l'intestin grêle que n'explique pas l'invasion pariétale (215, 234).

Des propriétés neurotoxiques (pour la souris), cytotoxiques (sur cellules HLa) et entérotoxiques (sur anse iléale de lapin) ont été démontrées pour l'exotoxine du bacille de Shiga (31, 132, 133, 234). En fait, deux fractions différentes ont été identifiées dans la toxine, l'une possédant les trois propriétés citées, l'autre un effet cytotoxique seulement, mais d'action plus puissante que celle de la première fraction (131, 196).

Les arguments contre cette exotoxine jouant un rôle important dans la pathogénie se basent sur les observations suivantes :

1 - l'ingestion de souches tuées ou de filtrat de bacilles de Shiga ne provoque aucune réaction intestinale (203) ;

2 - la toxine n'est pas retrouvée dans la lumière intestinale (155) ;

3 - une souche de Sh. dysenteriae 1 sans pouvoir de pénétration dans les cellules, mais toujours toxigénique, s'est montrée dénuée d'action pathogène chez l'homme ; par contre, une souche apparemment non toxigène mais envahissante demeurait pathogène (81, 155).

Il est cependant possible que la production des toxines in vivo ne se fasse qu'à l'intérieur des cellules suivant la pénétration, comme le font remarquer AUBERTIN (5) et KEUSCH (131). Ceci expliquerait l'absence d'effet pathogène constaté pour des souches tuées ou non envahissantes, et les filtrats, de même que l'absence de toxine dans la lumière intestinale. Une quantité minime de toxine pourrait d'ailleurs provoquer des effets importants au niveau intra-cellulaire, sans être suffisamment élevée pour être détectée de l'extérieur.

D'autre part, KEUSCH (131) a démontré, grâce à des méthodes d'identification plus précises, que la souche envahissante, mais théoriquement non toxigène de Sh dysenteriae 1 produisait en fait une toxine cytotoxique in vitro. Cette étude a aussi permis de mettre en évidence la production d'anticorps sériques (IgM) anti-cytotoxine lors de la maladie.

Notons deux autres observations plaidant plutôt en faveur d'un rôle joué par l'exotoxine :

D'une part, l'existence de récepteurs cellulaires spécifiques pour la toxine du bacille de Shiga (135),

D'autre part, l'augmentation des concentrations intra-cellulaires intestinales de $_{C}$AMP (adénosine monophosphate cyclique) provoquée par cette toxine. Or, il est à peu près établi que les entérotoxines produites par les E. Coli et les vibrio cholerae agissent par le biais d'une augmentation de $_{C}$AMP.

Une dernière objection à l'importance que pourrait jouer une toxine dans la pathogénie des shigelloses résidait dans l'absence de production d'exotoxines par les shigella autres que le bacille de Shiga, alors que les symptômes cliniques étaient analogues. Cependant, ces exotoxines semblables à la "toxine" Shiga ont maintenant été trouvées chez des souches de Sh flexneri et Sh sonnei (134).

Ainsi, la pathogénie des Shigelloses parait complexe, et très probablement multi-factorielle.

A - 5 - ESCHERICHIA COLI

Si la connaissance de la pathogénie des diarrhées à E. Coli a connu d'énormes progrès dans les dix dernières années, il reste encore d'importantes lacunes.

Seuls trois groupes d'E. Coli sont actuellement reconnus comme pathogènes :

Les E. Coli productrices d'entérotoxines (E.C.E.T.)
les E. Coli capables d'invasion de la paroi (E.C.I.)
les E. Coli dites entéropathogènes (E.C.E.P.)

a) E. Coli productrice d'entérotoxine (E.C.E.T.)

C'est le groupe dont on possède probablement le plus de renseignements physio-pathogéniques, alors que leur existence même était ignorée avant 1968.

Deux toxines sont connues et identifiées du point de vue bio-chimique :

La première : thermolabile, appelée LT, est une protéine immunogène. Elle agit, après liaison avec des gangliosides de la membrane cellulaire, et par le biais du système adénylate cyclose-$_{C}$GMP , en augmentant l'excrétion d'eau et d'anions par les entérocytes, en même temps que réduisant l'absorption de NaCl (62, 98, 208, 266). Il est intéressant de noter que la découverte de ce mécanisme a permis de constater que l'absorption intestinale des sucres n'était pas touchée, d'où la possibilité de réhydrater les malades oralement, par des solutions glucosées (62, 98).

Cette toxine ressemble à la toxine du choléra aussi bien du point de vue physiopathologique qu'immunogène, et peut être neutralisée par du sérum anti-cholérique. Il est donc possible qu'une immunisation anti-toxine puisse être active sur les deux (62, 208).

La deuxième toxine bien connue, thermostable, appelée ST, est une protéine peu immunogène, agissant de la même façon que la toxine LT, mais par le biais du système guanylate-cyclase - $_{C}$GMP (58, 62).

Les E.C.E.T. peuvent élaborer, soit la toxine LT (LT+), soit la toxine ST (ST+), soit les deux (LT/ST). D'un point de vue global, les souches ST+ paraissent les plus fréquentes, suivies des souches ST/LT, puis des souches LT+ (58). Cependant, les trois types ont été partout retrouvés, et il parait exister des variations géographiques dans leurs fréquences relatives : ainsi, au Maroc, ce sont les souches ST/LT qui prédominent, alors qu'au Bangla-Desh, ce sont les souches ST+, et au Kénya, les souches LT+ (266).

La production de ces toxines est sous la dépendance de plasmides, un même plasmide pouvant porter les gènes pour les deux toxines. Ces plasmides peuvent être facilement transférés d'une souche à une autre, du moins dans les laboratoires (58).

Cependant, les E.C.E.T. isolés jusqu'à présent appartiennent, en général, à un nombre relativement restreint de sérotypes O-K-H définis, surtout en ce qui concerne les souches LT/ST.

Il est à noter que le typage complet a rarement été fait pour les non E.C.E.T., et que donc, la fréquence de ces sérotypes parmi les non E.C.E.T. n'est pas connue avec précision, mais les données existantes font penser qu'ils ne sont pas fréquents en dehors des E.C.E.T. (266). Les sérotypes O les plus souvent observés sont généralement différents des sérotypes O rencontrés dans les deux autres groupes d'E. Coli pathogènes, les plus fréquents étant : 06, 08, 015, 020, 025, 078, 0115, 0148 et 0159 (7, 58, 78, 216, 220, 223, 266). Plusieurs de ces sérotypes E.C.E.T. possèdent, en plus, des propriétés fermentatives particulières, suggérant la possibilité que ces propriétés les rendent spécifiquement adaptées comme porteurs des plasmides déterminant la production d'entérotoxines, expliquant ainsi la spécificité des sérotypes (266).

Notons qu'il y a, au moins, 59 sérotypes O d'E. Coli, qui ont été trouvés associés avec la production d'entérotoxines (7). Les sérotypes les plus fréquemment cités sont

aussi ceux dont la production d'entérotoxines est la plus stable dans le temps, les autres sérotypes perdant leur pouvoir de production après un temps plus court (7). Toutes les souches d'un même sérotype faisant partie du groupe le plus impliqué, ne produisent pas nécessairement des entérotoxines, et la concentration des toxines produites varie d'après les souches aussi bien que d'après les sérotypes (7, 138).

Les E.C.E.T. peuvent être responsables de diarrhée ches les animaux, mais l'entérotoxine LT produite est légèrement différente de celle retrouvée chez l'homme (266).

La pathogénicité des E.C.E.T. ne s'explique pas seulement par la production de ces entérotoxines, mais aussi par la présence de facteurs d'adhérence qui paraissent obligatoires pour l'expression de leur pathogénicité (5,58,98,182,227,266).

Les facteurs d'adhérence impliqués sont surtout les pili, structures protéiques filamenteuses, non flagellaires, aux bactéries. Ces pili permettraient la colonisation de l'intestin en adhérant aux entérocytes et entre eux, empêchant ainsi l'action du péristaltisme de les entrainer vers l'extérieur.

On distingue deux groupes de pili, d'après leurs propriétés biochimiques, et d'après la localisation de leurs gènes sur le chromosome ou sur un plasmide bactérien.

Les pili dont les gènes se trouvent sur le chromosome, appelés type 1 ou commun, sont connus capables d'adhérer à des cellules épithéliales intestinales (189,211). Cependant, leur rôle dans la virulence des E.C.E.T. est controversé (58, 211, 227, 266).

Les pili dont les gènes sont dans des plasmides, sont impliqués de façon spécifique dans la virulence des E.C.E.T. et sont donc dénommés "facteurs de colonisation". Ceux-ci ont d'abord été trouvés chez les E.C.E.T. zoologiques, où trois types antigéniques sont maintenant connus, appelés K88, K99 et 987 P.

Il a été démontré qu'une souche d'E.C.E.T. possédant un facteur de colonisation et provoquant une diarrhée importante, n'en provoquait plus si elle est démunie du facteur (98, 182, 266).

Deux facteurs de colonisation appelés CFA/I et CFA/II, sont maintenant connus chez des E.C.E.T. pathogènes pour l'homme et des expériences analogues ont démontré leur rôle dans la virulence de ces E.C.E.T. (5,58,98,182,227,266).

Il parait possible que l'épidémiologie des E.C.E.T. soit, en partie, gouvernée par la spécificité des interactions facteur de colonisation-récepteur cellulaire. Ainsi, il existe une certaine spécificité entre l'espèce animale et le type de facteur de colonisation trouvé (55,182,211,266). Un même type de facteur de colonisation peut être retrouvé chez plusieurs espèces mais une même souche d'E.C.E.T. possédant un seul type de facteur de colonisation ne peut coloniser que certaines espèces). Il parait aussi y avoir une relation entre les sérotypes et les facteurs de colonisation produits (266).

Notons cependant que des souches d'E.C.E.T. différentes mais possédant le même facteur d'adhérence, peuvent montrer des virulences différentes (182).

b) E. Coli capables d'invasion (E.C.I.)

La physio-pathologie de ces E. Coli, ayant des propriétés d'envahissement responsables d'un syndrôme dysentérique, est généralement considérée comme analogue à celle des Shigella (2,5,25,58,66,182,217,266). Elles possèdent d'ailleurs, comme on l'a vu, des antigènes en commun avec les Shigella (58,266). Comme les Shigella aussi, une action possible d'entérotoxines est discutée (2,25,182,217,266).

Le nombre de sérotypes O possédant ces propriétés d'envahissement parait relativement limité. Les plus fréquents sont : 028, 0112, 0115, 0124, 0136, 0143, 0144, 0152, 0164, suivis des 0133 et 0147 (5,58,95,98,216,266).

c) E. Coli entéropathogènes (E.C.E.P.)

Il s'agit du groupe le plus anciennement connu, mais aussi le moins bien connu du point de vue de la physiopathologie.

Rappelons que certains sérotypes O d'E. Coli ont été reconnus responsables de diarrhée infantile lors d'enquêtes épidémiologiques. De nombreuses études ont, par la suite, démontré leurs propriétés diarrhogènes lors d'ingestion par des volontaires, mais sans jamais expliquer leur mécanisme d'action. Les sérotypes impliqués, dont environ neuf sont reconnus par tous, ont été désignés comme les E. Coli entéropathogènes.

La découverte des E.C.E.T. et E.C.I. avait fait supposer que les E.C.E.P. agissaient aussi par l'un ou l'autre de ces mécanismes. Il parait bien établi maintenant, cependant, que les sérotypes sont très rarement les mêmes et que les E.C.E.P. produisant les entérotoxines S.T. ou L.T., ne sont pas fréquents (5, 58, 216, 219, 266).

Deux groupes d'hypothèses concernant l'origine de la pathogénie de ces E.C.E.P. sont donc avancés. L'un invoque quand même la production d'entérotoxines. Celles-ci seraient, soit les mêmes que chez les E.C.E.T., mais non détectées par suite de perte des plasmides responsables de leur production, soit des entérotoxines de nature chimique différente des toxines S.T. et L.T. (58, 78, 266). On a cependant trouvé, en rapport avec une perte possible de plasmides, des E.C.E.P. gardant toute leur virulence sur volontaires, sans production d'entérotoxines S.T. ou L.T. (58). Par contre, des entérotoxines produites par des E.C.E.P mais différentes de L.T. ou S.T. ont été remarquées (58, 98, 266).

Dans la deuxième hypothèse, la pathogénie des E.C.E.P. s'expliquerait par un mécanisme encore inconnu, mais différent de la production d'entérotoxines ou d'envahissement.

Des études ont d'ailleurs montré un type d'atteinte à E.C.E.P. (sérotype 0125) où une adhérence aux cellules de l'intestin grêle était observée, avec lésions morphologiques de la bordure en brosse, mais sans pénétration des germes dans les cellules ni production d'entérotoxines (26, 248).

CONCLUSION

L'étude de la physiopathologie montre donc qu'il existe plusiers éléments, non obligatoirement associés, dans la pathogénicité de ces germes. Notons en particulier:

1 - une adhérence aux cellules intestinales par les bactéries empêchant l'action du péristaltisme de les évacuer;

2 - l'envahissement des cellules intestinales;

3 - la multiplication des germes à l'intérieur de la paroi intestinale;

4 - les éffets des toxines liberées par les bactéries.

Le rôle joué par les facteurs d'adhérence et les entérotoxines dans certaines pathologies, parait ouvrir la voie à de nouvelles formes de vaccins.

La majorité des processus physiopathologiques de ces bactéries entéropathogènes semblent bien s'effectuer au niveau de la paroi digestive, soulignant donc l'intérêt d'un vaccin qui entre directement en contact avec cette paroi.

B - IMMUNITE LOCALE DE L'INTESTIN

B - 1 - PRINCIPES GENERAUX

L'intestin peut être considéré, en fonction du nombre de cellules lymphoïdes présentes dans ses tissus, comme l'organe immunologique le plus important du corps (194). Les cellules lymphoïdes sont réparties dans les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques, les follicules de la sous-muqueuse et la vaste population lympho-plasmocytaire disséminée dans la lamnia propria.

Ce ne fut cependant que dans les années soixante que l'individualité de ce système immunitaire a été généralement reconnue, quand on a constaté que les proportions relatives d'immunoglobulines se trouvant dans les sécrétions étaient nettement différentes de celles retrouvées dans le sérum, d'où on les pensait issues auparavant.

L'on sait maintenant qu'il s'agit d'un système dit "d'immunité locale", et qu'il existe des systèmes analogues au niveau de la majorité des muqueuses internes. Ces systèmes possèdent une grande indépendance vis à vis du système immunitaire sérique, bien qu'ils ne soient pas sans rapport avec ce système et les autres systèmes d'immunité locale.

a) Nature et origine

** Immunoglobulines

Les sécrétions intestinales de l'homme contiennent toutes les classes d'immunoglobulines connues (194, 210) Ce sont les IgA qui prédominent généralement (contrairement au sérum) quoi que ceci ne soit pas absolument constant (259), leur concentration s'élevant surtout, lors d'état inflammatoire (80) et pouvant atteindre jusqu'à 30 mg/100 ml (194).

Ces IgA sont différentes des IgA sériques, mais semblables à toutes les IgA retrouvées dans les sécrétions

des systèmes immunitaires locaux (appelées IgA-S). Il s'agit de polymères, essentiellement de dimères d'IgA 7S (alors que les IgA sériques sont des monomères), auxquelles sont ajoutées une glycoprotéine appelée composante secrétoire ou fraction SC, et une chaine polypeptidique appelée chaine J, formant ainsi une IgA de constante de sédimentation II S.

Il est maintenant admis que ces IgA ont comme origine les plasmocytes du chorion intestinal, lesquelles ont leurs précurseurs dans les plaques de Peyer. La fraction SC est synthétisée dans les cellules épithéliales mêmes, et se lie aux IgA, soit à leur passage à travers les cellules épithéliales, soit à la surface de l'épithélium (80, I04, I93, 204).

Les autres immunoglobulines retrouvées dans les sécrétions ne sont pas de nature différente de leurs analogues sériques, et leurs origines ne sont pas bien connues.

L'on sait que des immunoglobulines sériques peuvent parvenir jusqu'à la lumière intestinale, et que ces immunoglobulines sont en majeure partie des IgG (I93), donc une partie au moins des IgG des sécrétions sont d'origine sérique. Mais on a aussi découvert des cellules productrices d'IgG dans les intestins de certains animaux (I94), ainsi que chez l'homme au niveau d'autres muqueuses : gingivale, nasale, vésicale, les épithéliums de l'endomètre, du col utérin et des trompes utérines (80). Il se pourrait donc que les IgG aient une double origine, sérique et tissulaire intestinale.

En ce qui concerne les IgM, elle apparaissent dans la lamnia propria, lors de stimulations antigéniques, avant même les IgA et lors de déficience congénitale en IgA, des plasmocytes intestinales paraissent produire surtout des IgM (204). L'on sait aussi que jusqu'à 60% des IgM sériques sont liées à une fraction SC et parfois à une chaine J (80), évoquant la possibilité d'une migration de la muqueuse vers le sérum, renforcée par la constatation que des IgA-S ont été retrouvées dans le sérum (242, 258). Cependant, la fraction SC a été mise en évidence chez des foetus de sept semaines, avant donc qu'il

y ait eu synthèse d'immunoglobuline ou transfert maternel (80) et sa sécrétion est donc peut-être complètement indépendante de la sécrétion d'immunoglobulines.

Des IgE seraient produites dans la muqueuse nasale humaine (117) et des cellules productrices d'IgE ont été constatées dans les ganglions mésentériques et la lamnia propria des singes (238).

** Système d'immunité locale à médiation cellulaire

L'existence de ce système est suggérée par l'effectif important de l'ymphocytes T et de macrophages dans la paroi intestinale (193, 194), mais les connaissances précises concernant son rôle dans les défenses anti-microbiennes sont quasi inexistantes.

Son rôle indépendant, par rapport au système sérique a été mis en évidence lors d'expériences avec un coronavirus responsable de gastro-entérite chez les porcs (69). Il a été démontré que des lymphocytes sensibilisés de la lamnia propria réagissaient (en produisant du mococyte inhibiting factor -MIF) de façon beaucoup plus importante à une stimulation orale que les lymphocytes spléniques, alors que l'inverse était vrai lors d'injection sous cutanée. Des observations analogues ont été faites concernant la réactivité des lymphocytes de la muqueuse respiratoire (128).

On peut penser que ce système à base cellulaire jouerait un rôle particulièrement important envers les pathogènes invasifs, shigelles et salmonelles, le rôle des lymphocytes T étant bien établi par ailleurs dans la défense générale contre les salmonelles (18, 194).

b) Cinétique de la réponse

L'on pense que les plaques de Peyer représentent une localisation élective pour les contacts antigène-cellules immunitaires (80, 193, 194) car elles présentent un épithélium modifié, avec seulement des villosités rudimentaires,

qui "semble conçu pour procéder à une présélection des antigènes provenant de la lumière intestinale, et en effectuer la "présentation" aux tissus lymphoïdes des plaques (I93)".

Lors de la stimulation antigénique locale, il apparait d'abord, dans la lamnia propria, des IgM, mais celles-ci contrairement à ce qui passe dans le sérum, sont suivies d' IgA-S surtout, plutôt que d'IgG (I94). L'origine et donc la cinétique de la production des IgM des sécrétions externes est, comme il a déjà été noté, peu connue. Par contre, la conception suivante de la production des IgA-S est généralement acceptée (80, I04, I93, 204).

Des cellules B spécialisées dans la production d'IgA à l'intérieur des plaques de Peyer se transforment en immunoblastes IgA, après sensibilisation par un antigène. Lors d'une première sensibilisation, la majorité des cellules immunitaires resterait dans les plaques sous forme de cellules B sensibilisées (plus, très probablement, des cellules "T" sensibilisées, mais cela n'est pas prouvé). Mais, lors d'un deuxième contact, la transformation lymphoblastique serait rapide et la majorité des immunoblastes IgA se dirigerait vers les ganglions mésentériques, puis à travers le canal thoracique jusqu'à la circulation générale. Disséminé s dans l'ensemble de l'organisme, certains doivent s'installer dans des lieux lointains, mais la grande majorité parait revenir jusqu'au chorion de la muqueuse intestinale où ils se transforment en plasmocytes. Ceux-ci secrètent donc le dimère IgA qui passe à travers l'épithélium, se liant avec la fraction SC, qui selon certains (245) serait responsable de son transfert à travers l'épithélium.

Les facteurs responsables de la colonisation préférentielle de l'intestin par les immunoblastes sont controversés. Pour certains, la présence d'antigènes spécifiques dans l'intestin en serait le principal (I93), mais certaines expériences (22) semblent démontrer que cette colonisation se fait même chez les souris accouchées par césarienne et non nourries, donc présumées sans antigènes spécifiques dans l'intestin. La fraction SC a été présumée par certains d'être un facteur important pour cette colonisation (80).

Les antigènes ont d'ailleurs un pouvoir très variable d'immunogénèse sur le système immunitaire local (I83, I93). La théorie suivante a été avancée que les souches de bactéries autochtones à l'espèce (faisant partie de la flore intestinale naturelle), ne provoquaient pas de réponse immunitaire (65). D'autres auteurs ont réfuté cette théorie (I83), mais ont cependant constaté, également, l'existence de certaines souches autochtones non immunogènes (3/5 des souches autochtones examinées dans l'étude citée) sans que les raisons en soient claires.

Lorsqu'il y a immunogénèse, la réponse secondaire se manifeste après 48 à 60 heures pour atteindre un pic au bout de 4 ou 5 jours, puis sans nouveau stimulus, décline rapidement (I93). Les plasmocytes eux-mêmes ont une durée de vie d'environ 5 jours (I93).

Le fait qu'il existe des réponses de type primaire et secondaire montre qu'il y a une sorte de mémoire immunitaire locale. Sa durée n'en est pas connue avec certitude, mais parait atteindre au moins 4 à 8 mois de réponses secondaires non affaiblies (I93). Il est à noter que chez le rat et le lapin mais non chez le chien, une immunisation par voie parentérale parait entrainer une dépression de la réponse en IgA (I93). Le mécanisme n'est pas connu et il n'y a pas d'études correspondantes chez l'homme, à notre connaissance.

c) Mécanismes de défense

Les mécanismes précis de la défense qu'assuraient les IgA ne sont pas bien connus.

Les fonctions les plus connues des immunoglobines concernent l'activation du complément, l'opsonisation et la phagocytose consécutive, par les cellules phagocytaires. Ces activités peuvent être en rapport direct avec des microbes ou avec leurs produits, par exemple : les toxines.

Si certaines études ont semblé démontrer que les IgA-S pouvaient jouer le rôle d'opsonins (80, 264, 271), elles ont depuis été remises en cause du fait de la difficulté d'éliminer la possibilité de contamination d'un sérum d'IgA-S par les IgM, et la question reste controversée (57, 73, 193, 259, 271).

Même si les antigènes étaient opsonisés, il reste le fait qu'il n'y a, à peu près, pas de cellules phagocytaires dans la lumière intestinale (73, 80, 259).Il faut donc supposer que les complexes antigène-anticorps peuvent pénétrer jusqu' aux liquides interstitiels de la lamnia propria, où par contre, il existe une riche proportinn de cellules phagocytaires (73, 80, 259). On sait, en outre, que les macrophages sont dépourvus de récepteurs spécifiques d'IgA (80).

Le pouvoir théorique d'opsonisation par des IgM et IgG retrouvées dans les sécrétions externes, même s'il a des concentrations relativement réduites, n'est pas mis en question, mais on doute de leur possibilité de jouer un rôle actif dans l'intestin du fait de leur sensibilité aux enzymes protéolytiques présents (29, 194).

Cependant, comme le fait remarquer l'étude de l'OMS (194), il n'est pas exclu que le milieu avoisinant de l'épithélium les protège des enzymes, ou que la proportion d'IgM dotée de fraction SC, qui est considérée par beaucoup, comme responsable de l'immunité envers les enzymes protéolytiques des IgA-S (80), puisse jouer un rôle important.

La possibilité d'activer le complément par les IgA-S est aussi très controversée (73, 80, 194). Il n'est pas encore démontré que toutes les fractions du complément soient présentent dans les sécrétions intestinales (elles sont présentes dans les sécrétions bronchiques) (212), ni que ces fractions pourraient résister aux enzymes protéolytiques.Une observation particulièrement intéressante à propos du complément porte sur le pouvoir de bactériolyse d'IgA-S en présence du complément et de lysome (110), ce dernier étant richement représenté dans les sécrétions externes (80).

Il existe cependant d'autres possibilités d'action. L'une d'entre elles serait l'activation de mécanismes enzymatiques, dans les sécrétions, ou à la surface épithéliale, par les complexes antigène-anticorps. Ainsi, on a observé une plus grande destruction d'antigènes lorsqu'ils sont associés à des anticorps à la surface épithéliale (260). La diminution consécutive de la quantité d'antigènes traversant la membrane pourrait être mise en rapport avec le taux plus élevé d'anticorps sériques contre les antigènes d'origine digestive constatés chez les personnes déficientes en IgA (24, 110). Il est intéressant de rappeler qu'on a démontré que les IgA-S salivaires étaient capables d'inhiber la glucosyltransferase (146). Or, cette enzyme est responsable de la formation de dextrine, base de la plaque dentaire associée étroitement à la formation de caries, surtout par les streptococus mutans (146). Cette inhibition enzymatique joue donc un rôle de protection antimicrobienne.

Finalement, un mécanisme très séduisant par sa simplicité serait l'inhibition d'adhérence des antigènes à la surface muqueuse. Il a été démontré que les IgA-S spécifiques anti-vibrio cholera, en même temps qu'augmentant la résistance des souris à des doses orales de vibrios, faisaient diminuer la population bactérienne adhérant à la muqueuse, sans en diminuer la population intestinale totale (73). Une inhibition d'adhérence par les IgA-S salivaires a aussi été démontrée pour des streptocoques et les cellules de la muqueuse buccale, de même qu'une perte de cette inhibition lors d'absorption de sérum anti-IgA (270). On a cependant remarqué, par la suite, en ce qui concerne le choléra et l'intestin, que cet effet d'inhibition d'adhérence peut être obtenu par toutes les classes d'immuno-globulines, si elles sont données en concentrations élevées (233). On a aussi démontré (73) que la présence d'iodoacétate, un inhibiteur métabolique, permettait à l'adhérence de se faire en dépit des immunoglobulines, invoquant la présence d'un processus métabolique, probablement au niveau des cellules

épithéliales, l'iodoacétate étant sans effet sur les vibrio cholerae.

d). - RAPPORTS ENTRE LES SYSTEMES IMMUNITAIRES

Ce système d'immunité locale intestinale est indépendante du système d'immunité générale. En effet, il y a le plus souvent une augmentation indépendante de cellules immunogènes suivant l'origine du stimulus antigénique.

Cependant, il a été noté qu'une très forte stimulation antigénique, soit parentérale, soit intestinale, avait pour conséquence, le plus souvent, une réaction immunologique des deux systèmes, quoique d'importance relative, en rapport avec l'origine du stimulus (80, 193, 194). Ce rapport entre les deux systèmes parait d'ailleurs logique quand on connait la dissémination systémique des cellules immunogènes provenant des plaques de Peyer, et les échanges d'immunoglobulines sériques et intestinales possibles déjà notés.

De même, des rapports paraissent exister entre les différents systèmes d'immunité locale qui, nous l'avons déjà noté, secrètent tous des IgA-S ne différant que par l'importance de la polymérisation. Ainsi, la muqueuse bronchique possède des tissus lymphoïdes présentant de grandes ressemblances morphologiques avec les plaques de Peyer, et on a observé (218) que ces cellules immunogènes bronchiques pouvaient repeupler la lamnia propria intestinale après irradiation léthale de celle-ci. Il est à noter, cependant, que l'inverse n'a pas été démontré (104) mais il est toujours possible qu'ultérieurement, on découvre que tous les tissus lymphoïdes associés aux surfaces muqueuses considérées font partie d'un seul système de défense (80).

B - 2 - IMMUNITE LOCALE ET GERMES SPECIFIQUES

a) Salmonella

Chez la souris (56) et la lapin (120) la vaccination par voie buccale à l'aide de souchez vivantes de S. typhimurium fait apparaitre une nette augmentation des IgA et IgG1 intestinales. Il ne parait pas, cependant, exister de corrélation entre le taux de ces immunoglobulines et le degré de protection des animaux vis à vis d'une dose d'épreuve de la bactérie pathogène, ainsi qu'en conclut IVANOFF (120). De même, des IgA intestinales ont été détectées au cours de la fièvre typhoïde mais leur activité anti-typhique n'est pas prouvée (194).

La plupart des auteurs pensent que l'immunité à médiation cellulaire doit jouer un rôle important dans les défenses du corps contre ces germes (18, 23, 72, 112, 193, 255).

On connait très peu cet aspect de l'immunité intestinale. Notons que l'épreuve d'inhibition de la migration des leucocytes a montré que l'immunité à médiation cellulaire se manifestait de façon plus intense chez les malades atteints de fièvre typhoïde (par voie orale donc) que chez les sujets immunisés à l'aide du vaccin TAB (193).

b) Shigella

Les connaissances des mécanismes immunologiques provoqués localement par les shigella sont également limités. D'après KETYI (129) et DHIKIDZE (47) des anticorps coprologiques anti-shigella seraient en rapport avec la protection déclenchée par la maladie naturelle ou par une vaccination par voie orale. Cependant, ils pensent aussi que les anticorps sérologiques apportent une protection, conclusion avec laquelle d'autres auteurs ne sont pas d'accord (154, 193).

c) Escherichia Coli

Des taux d'anticorps coprologiques anti-E Coli en rapport avec les E. Coli ingérées ont été observés (49, 209). De plus, des complexes circulants E.Coli-IgAs ont été rapportés (173, 80, 194), mais de nouveau, un parallélisme entre ces anticorps et un taux de protection contre la maladie n'a pas été prouvé.

B - 3 - CONCLUSION

Nos connaissances des rapports entre les immunoglobulines intestinales et la résistance aux entéropathogènes restent très limitées. Notons quand même qu'un tel rapport direct aurait été prouvé pour vibrio-cholerae (73,80).

On pourrait penser que l'étude des personnes ayant un manque congénital en IgA apporterait des renseignements précieux. Or, lors d'un tel manque isolé et total (IgA secrétoires et sériques), il ne parait pas y avoir plus de susceptibilité aux infections entériques. Seule, une étude aurait rapporté une fréquence plus grande de déficits IgA dans une population atteinte de diarrhée, de stéatorrhée ou d'infection à Giardia (136). Il est possible que l'augmentation des autres immunoglobulines, couramment observée lors de déficit en IgA puisse compenser ce déficit (80).

Lors de la découverte des immunoglobulines intestinales, on a supposé qu'elles avaient un rôle important dans la défense de l'organisme contre les bactéries entéropathogènes. Cette hypothèse avait d'ailleurs inspiré, en partie, les recherches de vaccins oraux. Or, l'importance de ces anticorps dans la défense n'est toujours pas prouvée, et les connaissances actuelles ne sont pas suffisantes pour orienter la recherche de vaccinations par voie orale. On a cependant pu constater leur efficacité, ce qui parait toujours impliquer un rôle particulier de l'immunité intestinale, même si sa nature n'est pas comprise.

C H A P I T R E I I I

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o

RECHERCHES ACTUELLES

SUR LES VACCINATIONS

PAR VOIE ORALE

Si la vaccination par voie orale offre de nombreuses possibilités, comme on l'a vu, il faut que la protection apportée contre les maladies soit démontrée de manière incontestable, d'où la nécessité d'études systématiques.

Nous aborderons, dans un premier temps, la méthodologie de ces études, passant en revue les choix possibles concernant la forme et la nature du vaccin étudié, l'èspèce (animale, humaine) éprouvée, et le critère de son efficacité. Nous essaierons d'en dégager les avantages et les désavantages impliqués par ces choix.

Nous rapporterons ensuite les résultats de ces études. Nous ne parlerons en détail que des études faites sur l'homme. En effet, l'utilisation médicale de vaccins uniquement expérimentés chez l'animal nous parait trop éloignée pour être d'intérêt actuel, si ce n'est pour connaitre l'existence de possibilités futures.

I - METHODOLOGIE

A - CHOIX DE L'ESPECE EPROUVEE

1 - Animale

L'animal employé pour des essais de vaccination devrait être commodément utilisable en grande série dans les laboratoires, et présenter une infection naturelle dont la physiopathologie est semblable à celle de l'homme lors d'infection par le même germe. Ces conditions sont impossibles à réaliser pour la plupart des maladies dont il est question ici.

Des animaux sont cependant utilisés par nécessité d'ordre pratique, pour certains essais.

Les singes représentent l'animal de choix pour les Shigelloses, leur infection étant semblable à celle de l'homme.

Cependant, leur utilisation présente certains inconvénients : le prix est élevé.

Ceux qui proviennent directement des pays d'origine ont souvent déjà été en contact avec la maladie, d'où la possibilité que le vaccin joue un rôle de "rappel" pour certains d'entre eux, faussant ainsi les résultats d'ensemble.

La virulence des souches n'est pas obligatoirement la même pour les singes et les hommes, ainsi que nous le verrons.

Les infections murines à S. typhimurium et S. enteritidis sont utilisées depuis de nombreuses années, comme modèle de la Fièvre Typhoide, et ont apporté des renseignements précieux, même s'ils ne sont pas toujours strictement applicables à l'homme (44, 176, 210).

Des souris, lapins, et cobayes ont également été utilisés pour divers essais. La méthode utilisée le plus couramment consiste à donner le vaccin par voie orale, puis, à déclencher une infection en injectant le germe virulent par voie intrapéritonéale.

Les animaux sont également utiles pour étudier la virulence des souches vaccinales, et conjointement, la tolérance aux vaccins. On utilise souvent pour ceci des anses intestinales isolées : soit ligaturées, soit sectionnées mais avec la circulation intacte et les deux extrémités libres, débouchant à l'extérieur (I76).

Une méthode particulière aux Shigella et E. coli capables d'invasion, consiste à déterminer leur capacité à entrainer une conjonctivite chez le cobaye, méthode utilisée, d'ailleurs, pour leur diagnostic.

Toutes les conclusions auxquelles aboutissent de tels essais sur des animaux, sont cependant sujettes à caution en ce qui concerne leur extrapolation à l'homme.
Des épreuves humaines sont donc nécessaires pour juger de l'efficacité réelle de ces vaccinations.

2 - L'homme

Deux sortes d'épreuves sont possibles : sur volontaires et sur terrain.

* L'étude sur volontaires permet l'utilisation de doses d'épreuve quantifiées, d'où une connaissance rapide de l'efficacité d'un vaccin. De plus, cela permet d'établir le rapport entre une dose d'épreuve et le taux de protection apporté. Ceci est important à connaitre, car le pourcentage d'une population qui sera infecté par un germe dépendra de la quantité de germes absorbés.

Le fait que le nombre de volontaires soit, en général, relativement limité, confère aussi plusieurs facilités

à l'expérimentation. Entr'autre , les éléments importants de l'épreuve sont plus aisément contrôlables : similarité des populations vaccinées et témoins ; coprocultures pour identifier et quantifier les germes excrètés; symptômes cliniques pouvant apparaitre. Lors des premiers essais d'une vaccination sur l'homme, ce contrôle est même obligatoire pour s'assurer qu'il n'y a pas de danger associé.

Enfin, les moyens nécessaires pour ces études sur volontaires sont relativement réduits.

Les inconvénients sont liés aux avantages. En effet, les statistiques concernant un nombre limité d'individus ne sont pas toujours applicables à de grandes populations ; et en pratique, des résultats différents ont souvent été constatés chez des volontaires et sur le terrain (84, 94, 261).

* Les études sur le terrain , avec de grandes populations, se rapprochent donc le plus des conditions réelles, où la vaccination aura à prouver son efficacité.

Il faut remarquer, cependant, que dans la population étudiée, il existera certainement des individus ayant déjà été en contact avec le germe, ce qui fausse les conditions à propos du taux de protection apporté par la vaccination.

D'autre part, ces études exigent de grands moyens; il n'y a pas de dose d'épreuve; et il faut un temps d'étude plus long pour juger des effets obtenus.

B - Le vaccin

Il existe trois types principaux de vaccins : des bactéries inactivées, des bactéries vivantes atténuées et des fractions antigéniques.

* Vaccins à bactéries inactivées

La simplicité de leur préparation, la facilité de leur stockage et de leur administration, l'absence de risques liés à leur utilisation les rendent très séduisants.

Malheureusement, leur efficacité est très controversée.

** Vaccins à bactéries vivantes avirulentes

Le danger implicite dans leur utilisation a suscité, de l'OMS, une liste d'exigences auxquelles ils doivent répondre, liste définie par l'OMS (I94):

- être incapable de provoquer la maladie et subsister assez longtemps dans les tissus pour produire une forte stimulation immunogène,
- être incapable, dans des conditions normales, de se propager par des moyens naturels, à des sujets non immunisés,
- être génétiquement stable, de manière à éviter les risques d'un retour à une forme virulente,
- posséder des caractères qui les distinguent facilement des souches virulentes sauvages existant à l'état naturel.

A ces impératifs d'ordre général, s'ajoute, en pratique, la difficulté de connaitre le nombre de bactéries vivantes au moment même de la vaccination. La lyophilisation supprime ce problème, mais peut, dans certains cas, diminuer le pouvoir protecteur du vaccin (I62).

Notons, enfin, que l'acidité gastrique présente une barrière importante pour les entéropathogènes, et que la prise de bicarbonate de sodium juste avant le vaccin augmente souvent son efficacité.

*** Vaccins à fractions antigéniques

S'ils ne présentent pas la même simplicité de

préparation que les vaccins à bactéries inactivées, ils présentent les mêmes avantages concernant le manque de risque associé, la longue conservation possible, et la facilité d'administration.

C - Critères d'efficacité

Un index d'efficacité est souvent utilisé, surtout pour les essais sur le terrain :

$$\frac{\%\text{ des cas chez les non vaccinés} - \%\text{ des cas chez les vaccinés}}{\%\text{ des cas chez les non vaccinés}} \times 100$$

Lors d'expériences sur animaux, le pourcentage de décès est parfois utilisé, plutôt que le pourcentage de cas. Chez les animaux aussi, est couramment utilisée l'étude des réactions, suite à la vaccination, d'une anse intestinale isolée (quantité de sécrétions, modifications morphologiques).

Quelques auteurs se basent sur les quantités d'anticorps décelés (fécaux ou sériques) dont les augmentations sont supposées en rapport, même indirect, avec une immunisation efficace.

Enfin, il y a eu quelques essais pour mettre en évidence l'apparition, suite à la vaccination, de cellules immunocompétentes intestinales (176, 241).

D - Rythme de vaccination

Des essais systématiques, d'une part (121, 122, 124, 172) et les connaissances actuelles du système d'immunité locale, d'autre part (80, 162, 193) amènent à penser que les vaccinations rapprochées sur quelques jours sont, en général, plus efficaces que les vaccinations hebdomadaires ou mensuelles.

Tableau A_1 VACCINATIONS METHODOLOGIE

Référence	Origine du vaccin	Nature du vaccin	forme d' administrat.	espèce éprouvée	épreuve	critère d'effica.
WAHDAN-1980 (257)	S. typhi	S.typhi vivant mutant GAL-E lyophilisé	orale, liquide, traitement préala. bicarbonate de Na	homme (enfants)	terrain	Nbre de cas
GILMAN-1977 (88)	S.typhi	S.typhi vivant mutant GAL-E frais	orale, liquide, traitement préala. bicarbonate de Na	homme (adultes)	S.typhi virulents	Nbre de cas

Tableau A 2 — VACCINATIONS — METHODOLOGIE

Référence	origine du vaccin	nature du vaccin	Forme d'administration	espèce éprouvée	épreuve	critère d'efficacité
MEL-1965,1968 (166, 169, 170)	Sh flexneri 2a, 3	vivant SmD (a) frais	orale, liquide prétraitement bicarbonate Na	homme (adultes)	terrain	n° de cas
MEL-1971 (171)	Sh flexneri 1, 2a, 3 Sh sonnei	vivant SmD lyophilisé	orale, liquide prétraitement bicarbonate Na	homme (enfants : 2-8a.)	terrain	n° de cas
DUPONT-1972 (52)	-Sh flexneri 2a -Sh flexneri 2a mutante +E coli K12	-vivant SmD lyophilisé -hybride vivant lyophilisé	orale, liquide avec lait, prétrait. bicarbon. Na	homme (adultes)	Sh flexneri 2 a virulent	n° de cas
MEL-1974 (172)	Sh flexneri 2a Sh sonnei	vivant SmD lyophilisé	liquide orale : lait+bicarbonate Na streptomycine	homme (adultes)	terrain	n° de cas
DENCHEV-1974 (45)	Sh flexneri	vivant SmD	intra-intestinale et orale liquide	lapin	anticorps sériques et fécales	anticorps sériques et fécales
MEITERT-1974 (165)	Sh flexneri 2a, Sh sonnei Sh sonnei Sh flexneri 2a, Sh sonnei	vivant SmD frais extrait bovin inactivé (60°C pdt une heure)	conjonctivale liquide	cobaye	souches homologues et hétérologues	cas de Kérato-conjonctivite

a) SmD : streptomycino-dépendant

Références	Origine du vaccin	nature du vaccin	forme d' administration	espèce éprouvée	épreuve	critères d'efficacit
GRAHNEIS-1974 (94)	Sh. sonnei	inactivé	orale : tablettes ou granulés	homme (adulte+enfant)	terrain	diminution de la morbidité
DHIKIDZE-1977 (47)	Sh flexneri 2a, 3a, 4a,4b 6 + sh.sonnei	extrait bovin antigénique (dialyse, précipitation avec formol puis lyophilisé)	orale : tablettes	singe	Sh flexneri 2a virulent	N° de cas
LEVINE-1977 (154)	Sh flexneri 2a + E.Coli	hybride génétique vivant frais	orale, liquide +lait, prétrait. bicarbonate Na	homme (adultes)	Sh flexneri 2a virulent	N° de cas
MOCHMANN-1974 (177)	E. Coli O111, O55	extrait antigénique (par sodium désoxycholate Na	orale, liquide lait ou eau sucrée	homme (nourrissons O-2 mois)	terrain	N° de cas
RAUSS-1974 (209)	E.Coli O111: K58(B4);O55:K59 (B5);O86:K61(B7)	extrait antigénique bovin	orale : tablettes dissoutes	homme (nourrisson)	EO111 K58 (B4)	effets protecteurs des anticorps sériques et coprologiques des vaccinés humains pour des souris et embryons de poussins
KUBINI-1974 (142)	E.Coli O11 : K58(B4);O55:K59 (B5);O86:K61(B7)	extrait antigénique bovin	orale : tablettes dissoutes	homme (nourrisson O à 12 mois)	terrain	N° de cas
KLIPSTEIN-1980 (137)	E.Coli entérotoxigène	entérotoxine thermo-labile	intra-péritonéale	rat	anse intestinale ligaturée	modifications lors d'épreuve par EColi entérotoxigène

II - VACCINATIONS ANTI-SALMONELLA TYPHO-PARATYPHIQUES

Les vaccinations anti-typho-paratyphiques représentent un cas particulier. En effet, des vaccinations par voie parentérale existent depuis 1916. Cependant, ces vaccins sont, d'une part, responsables d'un nombre de réactions secondaires non négligeables, et d'autre part, ne sont pas d'une efficacité absolue, d'où l'intérêt de rechercher d'autres formes de vaccins.

A - Vaccinations parentérales

* Seuls sont disponibles, en France, actuellement, les vaccins TAB et DT TAB. Ce sont des vaccins à germes entiers, inactivés à la chaleur (55-60° C) et conservés par l'(éthylmercurithio) - 2 benzoate de sodium. Le TAB contient 750 x 10^6 S. Typhi, 250 x 10^6 S. Paratyphi A et 500 x 10^6 S paratyphi B.
Quatre injections sous -cutanées plus un rappel tous les cinq ans, sont recommandés pour les enfants entre 2 et 6 ans, trois injections plus rappels pour ceux ayant plus de six ans. Le DT TAB contient 425 x 10^6 S. typhi, 150 x 10^6 S paratyphi A et 275 x 10^6 S. paratyphi B. Quatre injectinns plus un rappel tous les cinq ans sont recommandés pour les enfants âgés de 6 à 15 ans, trois injections plus rappels pour ceux âgés de plus de 15 ans.

** Les contre-indications sont relativement nombreuses. Outre les contre-indications temporaires communes à toutes les vaccinations, le TAB est interdit chez l'enfant de moins de 2 ans, le DT TAB chez l'enfant de moins de 6 ans, et la primo-vaccination (avec l'un ou l'autre) est déconseillée après l'âge de 40 ans (99). Il est conseillé de s'abstenir de vacciner tous les sujets présentant une affection organique rénale, protéinurie

isolée comprise), cardiaque, hépatique ou nerveuse, une tuberculose pulmonaire, un diabète (du moins non compensé), un terrain allergique ou un état de grossesse.

*** Les incidents consécutifs à l'injection sont fréquents (3,9, 12, 72, 180,210)et s'observent chez 25 à 70% des sujets vaccinés (210). Elles comprennent une poussée thermique pouvant atteindre 39-40°, une douleur au point d'injection, parfois une adénopathie douloureuse, un malaise, des céphalées, des courbatures. Le tout ne dure généralement pas plus de 48 heures, mais peut entrainer une incapacité temporaire, et il est conseillé de se reposer pendant 48 h. (72). La fréquence de ces incidents agumente au fur et à mesure de la répétition des injections (210).

**** Les accidents comprennent surtout des chocs anaphylactiques et des néphropathies. Le choc peut être immédiat ou précoce (quelques heures), parfois mortel, et sa fréquence a été évaluée à 1 cas pour 150 000 (210). Les néphropathies atteindraient 0,03% des vaccinés (72). Elles peuvent être soit précoces, avec pronostic immédiat réservé, mais de pronostic lointain généralement favorable, soit tardives (quelques semaines) avec pronostic à long terme défavorable, mais correspondraient le plus souvent à une aggravation d'une néphropathie antérieure, plutôt qu'à une "sensibilisation" au vaccin (72).

***** L'efficacité des vaccins anti-typho-paratyphiques est difficile à chiffrer du fait du manque de critères biologiques en rapport avec la protection accordée. L'on sait néanmoins qu'elle varie en fonction du germe, de la dose des germes ingérés, de l'âge de la personne vaccinée, et du type de vaccin.

Les études contrôlées, réalisées sur des volontaires et/ou en pays endémiques sont relativement peu nombreuses, et n'ont pas étudié le TAB sous sa forme précitée, du moins à notre connaissance.

Les vaccins par voie parentérale les plus étudiés ont été des vaccins entiers anti S. typhi, inactivés, soit par l'acétone (vaccin K), soit par la chaleur et le phénol (vaccin L).

Les résultats, résumés dans les tableaux I et II, montrent que le vaccin K, inactivé par l'acétone, parait le plus efficace lors d'essais sur le terrain avec une moyenne d'éfficacité de 85%; on note que lorsque la dose infectante est très élevée, cas présumé rare dans la nature (41,114,193,194,210), la protection est minime. Il est à noter qu'un certain nombre de volontaires dans les pays endémiques avaient certainement eu des atteintes d'infection asymptomatiques, et que, dans ces cas, la vaccination n'a joué qu'un rôle de rappel, d'où une difficulté pour extrapoler ces résultats à des populations vivant en région non-endémique.

Dans ces campagnes de vaccination, deux doses étaient données, et paraissaient assurer une protection pendant cinq ans. Certaines études n'ont pas montré de différence de protection à la suite d'une ou deux doses de vaccin (190, 191) mais le nombre d'individus n'ayant reçu qu'une dose était réduit.

Une autre étude (240) portant sur une population plus importante, montrait qu'une dose (de vaccin K) pouvait protéger, mais de façon moins importante, pendant environ un an, alors que deux doses protégeaient pendant cinq ans. L'âge parait aussi être un facteur important, toutes les études montrant une efficacité supérieure chez les jeunes enfants (2 à 9 ans).

D'autres types de vaccins parentéraux ont été essayés, en particulier à germes entiers inactivés par l'alcool, et à extraits antigéniques, mais aucun ne s'est montré aussi efficace que les deux cités plus haut (41, 84, 193).

Il est généralement admis qu'il n'y a pas de protection croisée entre les S typhi, S para-typhi A et S para-typhi B (41). De même, il est généralement admis que pour qu'un vaccin parentéral anti S para-typhi B soit efficace, il doit contenir au moins 500 x 10^6 S. paratyphi B inactivés (41, 210), 750 x 10^6 germes pour certains (193) - valeurs donc non respectés par le DT TAB et à peine par le TAB.

Tableau I : Efficacité de vaccins tués antityphoides parentéraux chez des volontaires ayant reçu deux doses à quatre semaines d'intervalle

Pays et référence bibliographique	Années d'observation	Efficacité (%)	
		vaccin K	vaccin L
YOUGOSLAVIE (192)	1960 - 1963	79	51
GUYANNE (191)	1960 - 1963 1963 - 1967 1960 - 1967	93 81 88	77 47 65
POLOGNE (190)	1961 - 1964	85	
U R S S (106)	1962 - 1963 1962 - 1965		73 66

Tableau II : Efficacité des vaccins K et L chez des volontaires soumis à diverses doses d'épreuve de S Typhi ( )

vaccin	cas de Fièvre Typhoide rapportés au nombre de personnes soumises à l'épreuve			% protection	
Dose d'épreuve	10^9	10^7	10^5	10^5	10^7
K	2/3	12/28 (43%)	4/43 (9%)	67%	14%
L	3/4	13/24 (54%)	3/45 (7%)	74%	0
groupe témoin	4/4	15/30 (50%)	28/104 (27%)		

vaccins donnés en 3 doses, les deux premières à une semaine d'intervalle, la troisième un mois après la deuxième.
dose d'épreuve administrée entre trois mois et un an après la vaccination.

L'efficacité du vaccin anti-paratyphi A n'a jamais été controlée par des études sur le terrain (38, 41, 193, 210).

Il a été proposé que la vaccination TAB soit donnée par voie intra-dermique, plutôt que sous cutanée, cette voie paraissant nettement moins apte à provoquer des réactions secondaires (41, 121). La protection conférée par cette voie n'a cependant été évaluée jusqu'à présent, que sur des critères d'anticorps sériques, donc peu valables, et il est à noter que le vaccin K entraine des réactions particulièrement importantes lorsque administré en intra-dermique.

Remarquons, à ce propos, que les vaccins monovalents provoquent généralement beaucoup moins de réactions secondaires que les vaccins composés (41), parmi lesquels le DPT Ty serait celui que en entraine le moins (118).

B - Vaccinations orales

B - 1 - Vaccins vivants atténués

Ce sont les vaccins vivants atténués qui paraissent actuellement, les plus efficaces.

Deux sortes ont surtout été expérimentés : les S. typhi strepto- mycino dépendants et les S. typhi-Gal E

* S. typhi streptomycino-dépendant (SmD)

Il s'agit de souches mutantes de S. typhi qui ne peuvent se multiplier qu'en présence de streptomycine. Elles ont donc une durée de vie limitée à l'intérieur de l'intestin (du moins en l'absence d'administration de streptomycine concommitante).

Ces souches ont été trouvées avirulentes et stables (54, 84, 168). Le taux de protection accordé

était élevé lors d'une première expérience (71%) (54) mais s'est révélé quasiment inexistant à la suite de lyophilisation (153), ce qui réduit beaucoup son utilisation.

** Les S Typhi - Gal E

Ce sont des mutants de S. typhi auxquels il manque l'enzyme Uridine -di- phosphate -galactose - 4 - épimérase (U.D.P. - gal - E).

Des études faites sur des mutants gal E de S typhimurium (86) ont montré que cet enzyme était nécessaire à la synthèse du lipo- poly- saccharide (L.P.S.) de la paroi cellulaire. Cependant, in vivo, et en présence de galactose exogène, un L.P.S. de type lisse complet "sauvage" est synthétisé, ce qui leur donne un pouvoir immunisant exceptionnel.

Leur manque de virulence est dû, surtout, à la forte lyse bactérienne qui suit leur accumulation des produits de la consommation de galactose (ces produits étant la galactose - 1 - phosphate et l'U.D.P. - galactose) (53, 84, 86)

Une souche particulière de mutants gal - E a été selectionnée, appelée Ty 21 a pour des essais de vaccination (83).

La stabilité de cette souche a été démontrée in vitro, après culture prolongée en milieu sélectif, galactose enrichi, et chez la souris in vivo, après inoculation intra-péritonéale (86, 88). Des essais ont été effectués avec des doses par voie orale atteignant 3 à 5 x 10^{10} germes chez 375 volontaires (en 5 études), aux Etats-Unis (88, 113), 35 volontaires en Suisse, et 370 enfants au Mexique (84). Aucune reversion au type sauvage n'a été observée dans ces essais. Finalement, aucune propagation à des sujets non-vaccinés n'a été observée pendant l'essai sur le terrain de WAHDAN (84 ,257).

L'efficacité de la vaccination orale par cette souche a été démontrée sur des volontaires (GILMAN) et sur le terrain WAHDAN). Les résultats sont rapportés dans le tableau III.
On voit que le pourcentage de protection apporté par ce vaccin est nettement supérieur à celui apporté par le vaccin K, le plus efficace lors de vaccinations parentérales.

Tableau III : Essais du vaccin oral vivant S ty 21 a (mutant gal E)

Références		N°	doses vaccin (N°)	doses épreuve	Fièvre Typhoide cas	Fièvre Typhoide %	index efficacité
GILMAN 1977 (88)	vaccinés	28	3.10^{10} (7)	10^5	2	7	87%
	témoins	43		10^5	23	53	
WAHDAN 1980 (257)	vaccinés	16 486	3.10^9 (1 - 3)	sur terrain	0		100%
	témoins (placebo)	15 902		sur terrain	20*		

* comprend les cas confirmés (hémoculture positive) et probables (clinique typique plus coprocultures positives ou anticorps anti O et H >1 : 400)

Les effets secondaires paraissent minimes, ainsi que le montre le tableau IV, portant sur l'étude de WAHDAN :

Tableau IV : Effets secondaires constatés lors de l'étude de WAHDAN (257)

	N° doses	Vomissements (%)	Nausées, douleurs abdominales (%)	Fièvre	Diarrhée
Vaccinés	47 037	49 (0,10)	14 (0,02)	1	0
Placebo	45 638	21 (0,04)	2 (0,04)	3	0

B - 2 - Fractions antigéniques

A l'Institut Pasteur est à l'étude une fraction antigénique X, qu'on suppose responsable de la protection conférée par la maladie naturelle (126, 127), mais il n'y a pas encore eu d'essais sur l'homme. Il est intéressant de noter que le pouvoir de protection associé à cet antigène parait, à priori, lié à une inhibition de l'adhérence des S. Typhi aux cellules épithéliales.

Quelques essais prometteurs chez des animaux ont aussi été effectués avec des extraits ribosomaux des S. typhi 2 a (54).

B - 3 - Vaccins inactivés

Lors de nombreuses expériences sur terrain, aucune protection n'a pu être prouvée pour ces vaccins, y compris un vaccin anti-paratyphoide B (20, 33, 34, 35, 84, 107).

B - 4 - Conclusion

Les études du taux de protection apporté par le vaccin S typhi - gal - E sont récents (l'étude de WAHDAN continue toujours,) mais à priori, il parait le meilleur de tous les vaccins actuellement disponibles, d'utilisation parentérale ou orale.

III - SALMONELLA NON TYPHO-PARATYPHIQUES

Disons de suite que nous ne connaissons aucune étude portant sur l'efficacité d'un vaccin polyvalent anti-salmonelle chez l'homme.

Un vaccin polyvalent serait, en effet, nécessaire car il existe plus de 1 700 sérotypes de salmonella. Notons qu'une dizaine de sérotypes sont généralement responsables d'environ deux tiers des cas (23,27,28,44,59,112,141) et qu'un vaccin efficace contre ces dix sérotypes réduirait considérablement la morbidité. Même ainsi, le problème ne serait pas entièrement résolu, car l'identité de ces dix sérotypes peut varier considérablement suivant les régions et l'année.

Remarquons aussi qu'une multitude d'études ont été faites sur des vaccins oraux contre le S. typhimurium (responsable de 25 à 45% des cas,) et quelques autres sérotypes ; mais ces études ont surtout eu pour but de trouver un vaccin anti-typho-paratyphique, ou d'étendre les connaissances générales de l'immunité locale. Pour cette raison et à cause du manque d'application pratique envisageable, l'efficacité de ces vaccins contre les entérites de l'homme n'a pas été testée.

Ce besoin de polyvalence nous amène à évoquer la possibilité de vaccins à antigène immunisant commun aux entérobactéries. Il a, en effet, été constaté que les anticorps dirigés contre l'antigène commun de la paroi bactérienne ('core glycolipid' : CGL), de ce vaste groupe, sont actifs même contre les sérotypes très virulents, supposés enrobés dantigènes interdisant l'accès de cet antigène commun. Différents extraits antigéniques ont été testés, et différents degrés d'efficacité d'immunisation et de polyvalence constatés (6,21,75,92,162,272). Cependant, ces études concernent essentiellement des phénomènes sériques lors de bactériémie, et la plupart des anticorps ainsi provoqués, sinon tous, paraissent agir comme des anti-toxines et non comme des opsonisants (272). Leur utilité contre les infections entériques reste donc à démontrer.

IV - VACCINATIONS ANTI-SHIGELLA

Notons d'abord que tout essai de vaccination par voie parentérale s'est soldé par un échec complet (153,196).

A - VACCINS VIVANTS ATTENUES

Trois types principaux ont été essayés:

1 - des souches streptomycino-dépendantes (SmD) de Sh flexneri et Sh sonnei, qui ne peuvent se multiplier en l'absence de streptomycine,

2 - des mutants-hybrides (MH) de shigella et d'escherichia coli,

3 - des souches mutantes avirulentes.

A - 1 - Vaccins streptomycino-dépendants (SmD)

Toutes ces souches proviennent de Sh sonnei ou Sh flexneri.

a) s t a b i l i t é

* Lors des grands essais sur le terrain de MEL (169, 170, 171, 172), avec plus de 25 000 personnes vaccinées, aucune réversion à la streptomycino-indépendance n'a été observée, ni aucune propagation des souches vaccinales aux non vaccinés.

Cependant, de telles réversions ont été retrouvées in vitro (51, 159, 175). Leur fréquence a été estimée à 1 pour 10^8 - 10^9 cellules (159) et la majorité était avirulente.

Deux études sur volontaires spécifiquement orientés vers la recherche de dangers possibles associés à ces vaccins ont aussi mis en évidence des souches redevenues streptomycino-indépendantes in vivo (51, 152). Dans la première (5), seules deux réversions, sans virulence démontrée, ont été mises

références	vaccin		N°	dosage du vaccin	N° de doses (jours d'interv)	doses d' d'épreuve	durée de l'épreuve	cas %	indexe efficacité
MEITERT-1974 (52)	Sh flexneriSmD	vaccinés	60	2×10^9	14 (0)	DI_{65} à DI_{100}	1 mois	27,45%e	
		vaccinés	60	2×10^9	14 (0)	DI_{65} à DI_{100}	1 mois	29,85% e	
DHIKIDZE-1977 (47)	EXTRAIT bovin antigénique Sh flexneri 2a,3a,4a,4b,6 plus Sh sonnei	vaccinés	20	équivalent de $1,2 \times 10^{10}$ cell	4 (0) puis 4 (7)	Sh flexneri 2a $7,5 \times 10^{10}$	2,5 mois	2 (10)	90
		controles	6			id		6 (100)	
MEITERT-1974 (165)	extrait bovin antigénique sh sonnei	vaccinés	60	2×10^9	14 (0)	DI_{65}-DI_{100}	1 mois	100%	
DUPONT-1972 (52)	hybride Sh flexneri 2a-Ecoli	vaccinés	15	$3 - 10 \times 10^{10}$	4 (0)	180 sh flex. neri 2 a	2 mois	1 (7)	
		controles	24					6 (25)	
		vaccinés	68	$3 - 10 \times 10^{10}$	4 (0)	10^4 sh flexneri 2a	2 mois	30 (44)	
		controles	88					52 (59)	
LEVINE-1977 (154)	hybride Ecoli	vaccinés	43	3×10^{10}	3 (7)	sh flexneri 2a virulent 10^2	1 mois	8 (19)	
		controles	36					8 (22)	
GRAHNEIS-1974 (94)	Sh sonnei	vaccinés	+ 110 000	50 mg	10(0) 3/an	terrain	8 ans		

a) dosage moyen

b) SmD souche vivante streptomycino dépendante

c) le vaccin étant spécifique du sérotype, les deux groupes de vaccin différents se sont servi mutuellement de contrôle

d) ID_{65} à ID_{100} : doses constatées nécessaires et suffisantes pour produire une infection chez 65 à 100% des sujets

e) moyenne de deux études sur 30 cobayes choqués

f) non commercialisé

Tableau II b

ESSAIS DE VACCINATION ANTI SHIGELLA

Référence	Vaccin		n°	dosage du vaccin	n° de doses (jours d'interv)	dose d'épreuve	durée de l'épreuve	cas %	indexe efficacité
MEL-1965 (169)	Sh flexneri SmD 2 a	vaccinés	355	$3,8 \times 10^{10}$	5 (2)	terrain	4 mois	0	100%
		contrôles	382			terrain		21 (5,5)	
MEL-1968 (170)	Sh flexneri SmD 2 a + 3	vaccinés	278	$5,2 \times 10^{10}$	5 (2)	terrain	4 mois	5 (1,8)	84,3
		contrôles	282			terrain		33 (11,7)	
MEL-1971 (171)	Sh flexneri SmD 1 + 2 a	vaccinés	3 624	$3,5 \times 10^{10}$	4 (2)	terrain	3,5 mois	4 (0,13)	91,2
		contrôles	3 663					46 (1,24)	
	Sh flexneri SmD 3 + Sh sonnei "	vaccinés	3 663	$3,5 \times 10^{10}$	4 (2)	terrain	3,5 mois	10 (0,30)	82%
		contrôles	3 624					55 (1,93)	
MEL-1974 (172)	Sh flexneri SmD 2 a ou Sh sonnei SmD	vaccinés	732		rappel : 1 an	terrain	3 ans	2 (0,27)	90,4
		controles	732		pas de rappel			27 (3,68)	
MEL-1974 (172)	Sh flexneri 2a	vaccinés	367	6×10^{10}	3 (4)	terrain	3 mois	21 (5,7)	70
		controles	358					68 (18,9)	
	Sh sonnei SmD	vaccinés	358	6×10^{10}	3 (4)	terrain	3 mois	0	
		controles	367					1	
DUPONT-1972 (52)	Sh flexneri 2a	vaccinés	31	$3\text{-}10 \times 10^{10}$	4 (0)	180 sh flexneri 2a	2 mois	3 (10)	50
		contrôles	24					6 (25)	
	Sh flexneri 2a	vaccinés	53	$3\text{-}10 \times 10^{10}$	4 (0)	10^4 Sh flexneri 2 a	2 mois	16 (30)	69,2
		contrôles	88					52 (59)	

en évidence lors de la vaccination de 111 adultes, avec 5 à $10x10^{10}$ cellules. Mais, dans la deuxième étude (152) portant sur des enfants débiles et utilisant $1x10^{10}$ germes (dose totale) de vaccins fabriqués par le même laboratoire que ceux de MEL, des souches streptomycino-indépendantes ont été retrouvées chez 22 des 210 enfants vaccinés avec Sh sonnei SmD. Deux lots de vaccins avaient été utilisés et les études postérieures in vitro ont mis en évidence environ 1 germe streptomycino-indépendant par 10^5 germes dans les deux lots. Les souches streptomycino-indépendantes étaient toutes avirulentes et multi sensibles aux antibiotiques. Il est à noter qu'aucune réversion de Sh flexneri 2 a SmD n'a été notée dans cette étude.

** Enfin, il est intéressant de constater que, pendant l'étude, les souches vaccinales se sont propagées aux personnes non vaccinées. Ainsi, 34 personnes vaccinées avec du Sh flexneri 2 A SmD ont excrèté du Sh sonnei SmD ; 6 personnes vaccinées avec du Sh sonnei SmD ont excrété du Sh flexneri 2 a SmD ; et 18 sur 68 personnes non vaccinées ont excrété des souches vaccinales (les deux souches étant représentées de façon égale).

Aucune autre étude n'avait noté de propagation mais on remarque qu'aucune autre étude n'a été faite avec des enfants débiles institutionnalisés. Or, la transmission de shigellose extrêmement élevée parmi de tels enfants, souvent coprophages, pourrait expliquer que cette propagation ne fut pas trouvée ailleurs.

Remarquons enfin qu'aucune réversion n'a jamais provoqué de symptômes obligeant au traitement.

b) r é a c t i o n s

De nombreuses études ont démontré l'avirulence de ces souches SmD (51,52,152,169,170,175,231).

* Les réactions se bornent à une diarrhée pendant un ou deux jours (2 à 6 selles molles) et à des vomissements (1 ou 2 dans les heures qui suivent la vaccination). Mais il est à noter que la fréquence et l'intensité de ces réactions est en rapport avec la dose vaccinale et diminue après chaque nouvelle vaccination (170, 171). Les vaccins doivent donc être donnés à des doses croissantes.La fréquence de la réaction dépendant

aussi de l'âge.

** Le pourcentage de réactions est donc très variable. Pour en donner une idée, cependant, la fréquence moyenne des vomissements lors d'une série de vaccinations peut varier de 13,8% pour des enfants de deux ans, à 1,1% chez des enfants de 8 ans, à 0,2 pour des adultes (171); le pourcentage équivalent de diarrhées varie de 7,1% chez des enfants de 2 ans à 1,1%chez des enfants de 8 ans et à 0,2% pour des adultes (171). Il parait probable que l'administration du vaccin mélangé à du lait et du bicarbonate diminue la fréquence des réactions, aucune n'ayant été observée chez 725 adultes vaccinés de cette manière (172).

c) e f f i c a c i t é

* Les vaccins, d'après les expériences de MEL (169, 170) sur le terrain, paraissent spécifiques du sérotype. D'après l'expérience de MEITERT (165), le vaccin Sh flexneri 2 a SmD conférait en plus une certaine immunité contre les Sh sonnei. Par contre, le Sh sonnei SmD ne protégeait pas du tout du Sh flexneri 2 a, ce qui parait assez incompréhensible. Notons que les Sh flexneri 2 a et Sh sonnei sont généralement parmi les plus fréquents des sérotypes, responsables des deux tiers des cas en institution aux Etats-Unis.

** Les résultats des études sur l'homme (tableau II) montrent en gros des taux de protection entre 80 et 90%. Deux exceptions sont notables : une étude de MEL en 1979 avec 70%, et une de DUPONT en 1972 montrant entre 50 et 70%. En ce qui concerne l'étude de MEL, il pourrait s'agir, comme il le dit, soit de la différence dans l'administration du vaccin (voir tableau A), soit du fait qu'il y ait eu une épidémie en même temps que l'expérience, et donc des concentrations de germes plus élevées que normalement. On retrouve d'ailleurs la même protection que celle qui a été constatée par DUPONT avec une dose d'épreuve très élevée. Mais il reste à expliquer la protection encore plus basse trouvée par DUPONT lors d'une dose d'épreuve minime.

Les résultats de DUPONT pourraient s'expliquer par le temps limité de la vaccination (4 jours). En effet, MEL avait constaté (172) qu'une certaine durée de contact paraissait nécessaire, de l'ordre de 10à12 jours.

** En rapport aussi avec la méthode d'administration, il a été constaté que l'adjonction de streptomycine au vaccin augmentait la durée de l'ecrétion des germes, et permettait de réduire le nombre de doses (en augmentant l'intervalle entre les doses) tout en gardant la même efficacité (172).

*** La vaccin ne parait pas diminuer le nombre de porteurs sains, mais provoque peut-être une exacerbation clinique (166, 167).

**** La durée de la protection est supérieure à 6 mois, mais inférieure à 12 mois. Un rappel d'une seule dose à la fin d'un an, donnait la même protection pour l'année suivante que toute la série d'une vaccination "primaire" (172).

A - 2 - Mutants hybrides

* L'hybridation de shigella et d'escherichia coli permet de modifier "à volonté" certains facteurs de la pathogénicité, tout en en gardant d'autres.

** La première tentative a été faite avec une sh flexneri 2 a mutante, ayant perdu la capacité de pénétration de la paroi intestinale. Afin de diminuer encore les possibilités de virulence, la portion du génome xylose-rhamnose (responsable de la capacité de multiplication à l'intérieur de la paroi) a été remplacée chez la shigella par la portion xylose-rhamnose d'une E. Coli (non envahissante).

Des essais sur singes (67) indiquaient que ce vaccin était sans danger et accordait une certaine protection. Des essais sur l'homme par DUPONT (51, 52) l'ont aussi montré sans danger, mais la protection apportée n'était pas significative ($P > 0,05 < 0,1$). Ceci paraissait en rapport avec une

excrétion trop rapide et peu importante de la souche vaccinale, d'où une absence de contact prolongée avec les parois. Les mêmes réserves notées précédemment à propos de la méthode d'administration utilisée par DUPONT peuvent être émises, mais les résultats avec la même méthode sont quand même moins bons que pour le vaccin SmD.

** Un autre essai a été fait avec un hybride de Sh dysenteriae 1 et E Coli, incapable de pénétrer la paroi, mais produisant une toxine (159). Lors d'ingestion par 86 adultes, la souche était exceptionnellement bien tolérée par 85 d'entre eux (aucune diarrhée) mais une shigellose sévère s'est produite chez un volontaire, due à une réversion. Il n'y a donc pas eu de suite pour connaitre le taux de protection accordé.

** Un dernier essai a utilisé une Escherichia coli K 12, à laquelle était incorporés les gènes responsables des antigènes spécifiques du type et du groupe d'une Sh flexneri 2 a virulente. Deux études sur volontaires (154) n'ont mis aucune protection en évidence.

A - 3 Mutant

Plusieurs souches mutantes avirulentes se sont montrées sans danger chez le singe, mais provoquaient de véritables dysenteries chez l'homme (51, 159).

Deux souches développées en Roumanie paraissent actuellement, sans danger (119, 164) et efficaces (82%) (164) chez l'homme : Sh flexneri 2a T 32 et Sh sonnei Lac^+ Les études sont cependant encore peu nombreuses. Notons qu'une étude de MEITERT (165) chez le cobaye leur trouve une efficacité supérieure à celle des souches streptomycino-dépendantes.

B - VACCINS INACTIVES

B - 1 - Complets

Un vaccin anti-Sh sonnei, l"Orovaccin - E - Ruhr" est commercialisé en Allemagne de l'Est, et a été donné à plus de 110 000 personnes depuis 1966. Malheureusement, les résultats n'ont pas été contrôlés de façon très précise, ou du moins ces contrôles n'ont pas été rapportés dans la seule étude que nous connaissons à propos de ce vaccin (GRAHNEIS - 94)

Un essai a été fait avec 3 000 enfants vaccinés et 3 000 enfants témoins : après 2 ans 1/2 "la fréquence de la maladie était moindre chez les immunisés, et la différence entre les deux groupes significative".

La preuve de l'efficacité se base essentiellement sur la diminution plus importante de la morbidité dans le district où a eu lieu la vaccination, par rapport aux districts alentour, diminutions de 93% et 52% respectivement.

B - 2 - Antigènes somatiques

Deux essais avec des extraits de Sh flexneri et Sh sonnei ont eu lieu avec des animaux OHIKIDZE (47) a trouvé une bonne protection chez des singes. MEITERT (165) utilisant des cobayes, n'a pas trouvé de protection significative.

C - ANATOXINE

Notons une expérience chez des singes utilisant une anatoxine injectée par voie I.V. (163). Le vaccin a conféré une bonne tolérence à la toxine, mais n'a apporté aucune protection lors de l'épreuve par ingestion de Sh Dysenteriae. Des expériences avec l'anatoxine administrée par voie orale sont prévues.

D - CONCLUSION

Des taux de protection importants ont été démontrés possibles avec ces vaccins, en particulier avec les souches streptomycino-dépendantes.

Cependant, la possibilité de réversion et de propagation démontrée ne permet pas, actuellement, la commercialisation de ce vaccin. On peut espérer que des souches encore plus stables seront trouvées.

On remarque que l'administration de ces vaccins n'est pas très commode : les doses sont relativement nombreuses ; les intervalles entre les doses doivent être strictement respectés ; l'administration de bicarbonate de Na préalable, est généralement nécessaire ; les rappels doivent être faits tous les ans. Ces obligations font penser queles vaccins ne pourront être efficacement administrés qu'en institutions (école, cliniques, etc...) où la surveillance est continue.

La fréquence des réactions, même si elles ne sont pas dangereuses, risque d'empêcher l'acceptation de ces vaccins par le public, surtout pour les enfants qui en auraient le plus besoin.

On peut espérer que l'administration simultanée du vaccin, de lait et de bicarbonate de Na se révélera capable de parer à ces inconvénients sans que le vaccin perde de son efficacité.

Enfin, notons qu'il y aurait grand besoin de trouver un vaccin anti-sh dysenteriae, d'autant plus que les vaccins polyvalents paraissent aussi efficaces que les vaccins monovalents.

V - VACCINATIONS ANTI - E - COLI

A - EXTRAITS ANTIGENIQUES

Ceux-ci représentent la majorité des vaccins anti-E coli essayés chez l'homme. Tous proviennent de souches d'E. Coli entéropathogène.

* Un premier type d'extrait antigénique est obtenu en traitant des souches pathogènes par le desoxycholate de sodium (177, 266). Un seul essai sur humains, à notre connaissance, a eu lieu : celui de MOCHMANN (177) en Allemagne de l'Est. Plus de 6 000 nourrissons ont été vaccinés entre 1970 et 1972 et comparés avec 12 000 contrôles ;mais le nombre total de cas d'entérite aux souches homologues d'E Coli observées pendant cette période ayant été de 18 (3 chez les vaccinés et 15 chez les non vaccinés), aucune conclusion valable ne peut en être tirée.

** Un deuxième type d'extrait antigénique est de type bovin (94, 142, 209). Un essai clinique a été effectué dans un hôpital pédiatrique en Hongrie (211) avec un vaccin comportant des extraits de E. Coli 0111, 055 et 086. Le taux de protection était de 74% pour les nourrissons âgés de 2 à 12 mois, mais diminuait à 55% puis 30% respectivement pour les nourrissons âgés de 1 à 2 et de 0 à 1 mois. On remarque que les sérotypes n'ont pas été rapportés, et l'effet spécifique du vaccin envers des souches homologues et hétérologues n'est donc pas connu.

Notons aussi que le nombre de vaccinations requises était très élevé : une par jour pendant 6 jours puis un rappel toutes les semaines. D'après l'étude de RAUSS (2266) le rythme optimum serait de 3 vaccinations consécutives (à doses plus élevées) puis un rappel toutes les deux ou trois semaines.

Cependant, ceci ne parait guère avoir d'application pratique en dehors d'institutions pédiatriques.

Notons enfin qu'il n'a été observé aucune réaction post-vaccinale pour ces deux types de vaccination.

*** Un troisième type d'extrait antigénique n'a été expérimenté que chez les animaux, mais parait avoir beaucoup de possibilités pour les humains. Il s'agit de vaccins contenant des antigènes des facteurs de colonisation des E. Coli. L'efficacité de ces vaccins chez les animaux parait élevée (70, 184, 185). Cependant, ces vaccins ont protégé les animaux nouveaux-nés par le biais d'anticorps contenus dans le colostrum de la mère vaccinée et n'auraient donc aucun effet s'il n'y avait pas eu allaitement.

B - ANATOXINES

Il n'existe pas d'anatoxines expérimentées à notre connaissance. Cependant, la possibilité de leur existence, dans le futur, est suggérée par l'étude de KLIPSTEIN (137) utilisant l'entérotoxine thermo-labile (LT) chez le rat. L'étude conclut que cette entérotoxine apporte une protection, qu'elle est maximum lorsque l'immunisation se fait par voie orale plutôt qu' intrapéritonéale, et que la protection peut durer 3 mois ou 6 mois lors de rappel après 2 mois. La protection est constatée contre les E. Coli LT^+/ST^+, $LT^+/ST-$, mais non contre les E. Coli $LT-/ST^+$.

C - CONCLUSION

Il existe donc des vaccins à base d'extraits antigéniques d'E. Coli entéropathogènes qui apportent peut-être une certaine protection, quoique les études soient très limitées.

La multiplicité des sérotypes pathogènes fait penser que des vaccins anti-facteurs d'adhérence ou des anatoxines pour les E. Coli entérotoxigènes représentent les meilleurs espoirs pour une immunisation efficace dans le futur.

Tableau :

ESSAIS DE VACCINATION ANTI-ESCHERICHIA COLI

Référence	Vaccin		Nbre	Dosage	N° de doses jours d'intervalle	Epreuve dose	Cas %	Durée	Efficacité
MOCHMANN-1974	E.Coli 0111,055 extrait antigénique	vaccinés contrôles	6255	2ml puis 10 ml	2 (28-42)	terrain	3 15	2,5 a.	
KUBINYI-1974	E.Coli 0111,055 0,86 extrait antigénique	vac.0à1m contrôle	327 518	1,5mg	6 (0) + 1 rappel par semaine	terrain	22 (6,6) 48 (9,5)		30,5
		vac.1à2m contrôle	71 118	1,5			3 (4,2) 11 (9,3)		54,8
		vac.+2m contrôle	229 404	1,5			3 (1,3) 20 (5)		74

CONCLUSION GENERALE

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Nous avons tentés, dans un premier chapitre, d'examiner les avantages et désavantages d'une vaccination supposée efficace et sans danger, comparés à d'autres méthodes susceptibles de combattre ces maladies. Nous voulions en effet déterminer si de telles vaccinations auraient une application pratique souhaitable.

Nos conclusions étaient les suivantes:

les avantages sont: 1 - une diminution plus rapide et initialement moins coûteuse de ces maladies dans les pays en voie de dévelopement;

2 - un ralentissement du taux de croissance de la résistance de ces germes aux antibiotiques;

3 - une diminution de ces maladies dans certaines conditions où aucune autre méthode ne peut être efficace (Salmonelloses zoologiques, Shigelloses institutionelles).

les désavantages sont: 1 - la courte durée des effets, d'où un coût éleve à long terme pour maintenir l'immunité;

2 - la spécificité de l'action, d'où un manque de protection générale contre toutes les infections entériques, protection qu'apporterait une amelioration du niveau d'hygiène.

L'interêt particulier de la voie orale pour ces vaccins a ensuite été étudié. Nous avons revu les connaissances actuelles de la physiopathologie de ces maladies, et du système immunitaire intestinal, ces connaissances paraissant fondamentales pour la recherche de tels vaccins.

Nous avons conclu que les avantages d'une vaccination par voie orale étaient:

1 - des programmes de vaccination plus rapides et moins coûteux que lors de vaccination parentérale, due au manque de nécessité de personnel spécialisé, et à une conservation du vaccin théoriquement moins onéreuse;

2 - l'utilisation possible lors d'épidémies grâce à cette rapidité et à la précocité de l'immunisation conférée;

3 - une absence d'accidents secondaires à la vaccination;

4 - une immunisation théoriquement supérieureà celle pouvant être conférée par voie parentérale.

L'étude de la physiopathologie a montré qu'il existait plusiers éléments responsables de la pathogenicité de ces germes, mais que les différents processus physiopathologiques s'effectuaient essentiellement au niveau de la paroi digestive. Cette constation renforce l'interêt théorique d'un vaccin entrant directement en contact avec la paroi intestinale

L'étude du système immunitaire intestinal montre que des anticorps intestinaux sont secretés à la suite de vaccinations par voie orale, mais la preuve d'un rapport direct entre le taux de ces anticorps et le taux de protection contre les maladies n'a pû être faite.

Nous avons revu les résultats obtenus lors d'essais de vaccinations orales contre ces maladies.

Un vaccin anti-typhoîde parait efficace et sans danger, mais d'autres essais seront nécessaires avant que la preuve soit suffisante.

Des vaccins anti-Shigella sonnei et flexneri 2 a ont fait preuve d'efficacité, mais le problème de leur sécurité n'est pas encore résolu.

Aucun vaccin dont l'efficacité a été prouvée chez l'homme contre les entérites à Escherichia coli, aux Salmonella non typho-paratyphiques, ou aux autres Shigella, n'est actuellement disponible.

Des mesures d'hygiène publique et individuelle paraissent donc représenter la meilleure méthode à présent pour lutter contre ces maladies.

B I B L I O G R A P H I E

1 ALBERT J.P., Le Mas G, Ricosse J-H, Menard M, Etienne J, - Contribution à l'étude des shigelloses en Haute Volta - Med. trop 1974, 34 (2) : 207-219

2 ANDRE L.J. et Aubry P - La diarrhée des voyageurs - Med. trop. 1979 39 (4) : 365 - 7

3 AJJAN N, Biron G, Bentejae MC - Les Dangers de la vaccination - Rev. Méd., 1980, 15 : 739-750

4 Rapport off. de l'Assoc. Améri. de Santé pub. - Prophylaxie des M. transmissibles à l'homme - Ed.1965,Ottawa

5 AUBERTIN J, Gonday G, Farret O - Diarrhées bactériennes aigues, physiopathologie et traitement - Rev. Prat. 1977, 27, 29 1901-1912

6 AUSTRIAN R - Vaccines of bacterial capsular polysaccharides - colloque INSERM - CIE - OMS - INSERM, 1978,79 : 147-160

7 BACK E, Molby R, Kaijser B, stintzing G, Wadström T - Enterotoxigenie escherichia coli and other gram negative bacteria of infantile diarrhea : surface antigens, hemagglutinins, colonization factor antigen and loss of enterotoxigenicity - J. Infec. Dis. 1980, 142 (3) : 318-327

8 BARDIE F, Rolland JC, Audurier A, Grenier B - Salmonelloses : études retrospectiv de 136 malades hospitalisés au CHU de Tours - Sem Hop. paris 1975, 51,(9) : 581-591

9 BASTIN R, Charmot G et Frottier J - Fièvres typhoides des touristes et vaccination - Revue Prat. 1979, 29,(27) :2179-80

10 BASTIN R, Dupont B - Porteurs de salmonelles - Rev. Prat. 1972, 22,(27) : 3713-3724

11 BASTIN R - Les fièvres typhoides d'aujourd'hui. Leur prévention vaccinale négligée - Bull Acad Nat. Méd. 1977,161,(9) : 627-632

12 BASTIN R., Frottier J - Qui doit-on encore vacciner contre la typhoide ? - entretiens de Bichat thérapeutique 1973 - exp. Scient. Franc., édit. Paris, 1973, vol 1 : 161-162

13 BAZIN H, André C, Hereman J.F - Réponses immunologiques par voie orale - Ann. Immunol (Inst. Pasteur) 1973, 124C: 253-272

14 BEATY HN - Shigellosis - Harrison's principles of internal medecin 9 ed. New-York : Mc Graw-Hill, 1980 : 648-650

15 BEGUE P, Omanga U, Sasforgues G - Prévention et traitement des Salmonelloses de l'enfant - Gaz Méd.Fra. 1975,82 (15) : 1753-176

16 BELAYA Y.A, Gekker V.D.,Kuzmin S.N., Sergceva N.S. Live Shigella flexneri 2a and Shigella sonnei - vaccines Acta micorbial, Acad. Sei hung, 1974, 21 : 63-70 russian, abst. eng.

17 BERTRAND H, Brunel D, Cret J, Bertage A - Manifestations extra-digestives des salmonelloses - Lyon Med. 1971, 225, n° spécial : 39-47

18 BIOZZI G - Régulation génétique des réponses immunitaires en relation avec l'efficacité de la vaccination - Colloque INSERM-CIE-OMS - Ed. INSERM Paris, 1978 : 83-88

19 BLACK Re, Merson MH, Rahman AS, Yanus M - A two-years study of bacterial, viral, and parasitic agents associated with diarrhea in rural bangaladesh - JInfect. Dis, 1980, 142, (5) : 660-664

20 Borgono JM, Gorey G, Engelhardt H - Fiels trials with killed oral vaccines - Rev. Biol. Stand, 1976, 33 : 80-84

21 BRAUDE AI? Ziegler EJ, Douglas H, Mc Cutchan JA - Antibody to cell wall glycolipid of Gram-Negative bacteria : induction of immunity to bacteremia and endotoxemia - JInfec. Dis 1977, 1365 : S167-S173

22 BROWN WR, Lee E - Radioimmunological measurements of bacterial antibodies - Gastroenterologg, 1974,66 : 1145-1151

23 BURDIN JC, Dureux JB, Canton PH - Generalités sur les salmonelloses - encyclop. Médico-chirurgicale 8018 A10 (1975)

24 BURDON DW - The bactericidal action of immunoglobulin A - J. Méd. Microbial, 1973, 6 : 131 - 138

25 CANTEY J.R., OHanley PD, Blake RK - A rabbit model of diarrhea due to invasive escherichia coli - JInfec. Dis.,1977, 136 (5) 640-648

26 CANTEY JR, Blake RK - Diarrhea due to escherichia coli in the rabbit : a novel mechanism - JInfec. Dis , 1977, 135 : 454-462

27 CATHELINEAU L, Polonowski C, Saphane R - Importance des salmonelloses digestives en pédiatrie - Arch. Fran. Péd.,1966, 23, (5) : 435-449

28 CHABBERT YA - Résistance des salmonelles aux antibiotiques - Gaz. Med. Fra.,1975, 82 (15) : 1767-1772

29 CHAICUMPA X, Rowley D - Experimental cholera in infant mice : protective effects of antibody - JInfec. Dis, 1972, 125 : 480-487

30 CHARMOT G, Brumpt I - Les salmonelloses non-typhoidiques - Rev. Prat. 1979, 29 (27) : 2217-2226

31 CHARNEY AN et al - Activation of intestinal mucosal adenylate cyclose by Shigella dyssenteriae 1 enterotoxin - gastroenterology, 1976, 70, (6) : 1085-1090

32 CHERUBIN G.E., Fodor T - The epidemiology of salmonellosis in New-York City - Amer. J. epid. 1969,9 : 122-125

33 CHUTTANI CS étal - effectiveness of oral killed typhoid vaccine- Bull. OMS 1971,45 : 445-450

34 CHUTTANI CS et al - Ineffectiveness of oral typhoid vaccine in a field trial - Bull OMS 1973, 48, :754-755

35 CHUTTANI SS et al - Controlled field of trial of a high dose oral killed typhoid vaccine in India - Bull. OMS 1977, 55 (5) : 643-644

36 COLLINS FM - mucosal defenses against salmonella infection in the mouse -JInfect. Dis 1979, 139 (5) : 503-510

37 COSTERTON JN, Geesøy GG, Cheng KJ - How bacteria stick ? - sci. Amer. 1978, 238 (1) : 86-95

38 CVJETANOVIC B - Que peut-on attendre des vaccinations dans la lutte contre les infections entériques bactériennes ? méd. mal. Infect. 1978, 11bis (1) : 581-586

39 CVJETANOVIC B, Ikie P, Lane WR, Manholter T, Tapa S. - studies of combined quadruple vaccines against diphteria, pertussis and typhoid fever : reactogenicity and antigenicity - Bull. Who 1972, 46 : 47-52

40 CVJETANOVIC B - Epidemiologie models as tools in planning and evolution of immunization programs - Coll. INSERM-CIE-OMS-INSERM; 1978,79 : 413-426

41 CVJETANOVIC B - Typhoid fever and its prevention - Pub Health Rev. 1973, 2 : 229-246

42 DELAUNAY A, - Vie et oeuvre d'Alexandre Besredka - Bull. Inst. Pasteur 1971, 69(1) : 73-8

43 DEETZ Tr? Evans DJ, Dupont Hl, Evans DG - Serologic responses to somatic O and colonization - factor antigens of enterotoxigenic escherichia coli in travelers - JInfec. Dis, 1979, 140 (1) : 114-118

44 DELORD, GMJ - Etude d'un antigène vaccinant contenu dans le surnageant de culture de salmonella typhimurium souche M-206 Thèse Méd. Lyon 1979 nº 428

45 DENCHEV V, Jeleva AT, Dancheva S, bratanova V, dimitrova E, Kovachev P - Immunity against dysentery after enteral immunization with live vaccine - Acta microbial Acad. Sci. hungar, 1974,21 : 71-74

46 DESTAING G, Ait-Haled A, Grangand PJ, Ould-Rouis B, Bangermouh A Hamladji-Lagiscarde RM - La fièvre Typhoide à Alger à propos de 500 cas - Vie Méd. 1966, 47 (5) : 751-756

47 DHIKIDZE EK, Kavtaradze KN, Krilova I, Rass K, Keyti I, VertengiA Oral immunization of monkeys with polyvalent dysentery vaccine - Acta microbiol. Acad. Sci Hung - 1977, 24 : 7-12

48 DOMART A et Al - Septicémie à salmonella wein - Problèmes diagnostiques, thérapeutiques et épidemiologiques - Ann. Méd. Int. 1974, 125 (12) : 915-918

49 DUCLUZEAU R, Raibaud P - Influence de la vaccination sur l'implantation d'E Coli et le staphylococcus pyogène dans le tractus digestif de la souris axénique - Ann. Inst. Pasteur 1968, 114, p. 846-856

50 DUJEU G - Salmonella stanley à vientiane - Méd. Trop 1970, 30 (2) : 167-170

51 DUPONT HL; Hormick RB, Snyder MJ, Libonati JP, Formal SB, Gangarosa EJ - Immunity in shigellosis. I. Response of man to attenuated strains of shigella - JInfect. Dis. 1972, 125 (1) : 5-11

52 DUPONT HL, Hornick RB, Snyder MH, Sibonati JP, Formal SB, Gangaro sa EJ - Immunity in shigellosis II - Protection induced by oral live vaccine or primary infection - JInfect. Dis, 1972 125 (1) : 12-16

53 DUPONT HL, Hornick RB, Snyder MJ, Dawkins AT, Heiner GG, Woodward TF - Etude de l'immunité antityphoidique - Bull. OMS 1971, 44 : 667 - 672

54 DUPONT HL, Hornick RB, Snyder MJ, Lbonati JP, Woodward TE - Immunity in typhoid fever : evaluation of live streptomycin-dependent vaccine - Antimicrob agents and chemother, 1970 : 236-239

55 DUPONT HL et al - Pathogenis of escherichia coli diarrhea - New- England J. Med 1971, 285 : 1-7

56 EDDIE DS, Schulkind ML, Robbins JB - The isolation and biologic activities of purified secretory IgA and IgG anti-Salmonella typhimurium "O" antibodies from rabbit intestinal fluid and colostrum - J Immunal, 1971, 106 : 181-190

57 EDDIE DS, Schulkind ML, Robbins JB - The isolation and biologic activities of purified secretory IgA antisalmonella typhimurium "O" antibodies from rabbit intestinal fluid and colostrum - J. Immunol. 1971, 106 : 181-188

58 EDELMAN R, Levine M - Acute diarrheal infection in infants - Hosp. Practice 1980, 15 (1) : 97-104

59 ESTAVOYER JM et al - Salmonelloses ubiquitaires en milieu hospitalier pédiatrique à propos de 261 observations - Rev. Gastroenterol 1977, 130 : 15-28

60 EVANS DG, Evans DJ, Dupont H - Virulence factors of enterotoxigenie escherichia coli - JInfec. Dis, 1977, 136, suppl.: 118-122

61 FERRON, Azèle - Bactériologie à l'usage des étudiants en Médecine 8ème éd. Lille : Crouan et Roques, 1975

62 FIELD, Michael - Mechanisms of action of cholera and E. Coli enterotoxins by F. - Amer, J.Clin. Nutr. 32 : 189-196, 1979

63 FLEURETTI J, Chassignol S, Monnet P, Moreau P, Hartemann E. - Commentaires sur les shigelloses observées dans les services de pédiatrie à Lyon de 1967 à 1969 - Péd. 1970, 25, (3) : 283-290

64 FONTANGES R, Ivanoff B, Creach O - Etude au laboratoire de la voie optimale d'innoculation et de la purification de l'antigène vaccinant dans le cas des salmonelles - Bull. Acad. Nat. Méd. 1980, 164 (4) : 332-338

65 FOO MC, Lec A. - Immunological response of mice to members of the autochthonous intestinal microflora - Infec. Immun. 1972, 106 : 525-532

66 FORMAL SB, Hornick RB - Invasive Escherichia coli - JInfec. Dis 1978, 5 : 641-644

67 FORMAL SB, Labrec EH, Palmer A, Falkow S. - Protection of monkeys against experimental shigellosis with attenuated vaccines J. Bact. 1965, 90 : 63-68

68 FOURRIER F, Mouton Y. Gentilini JL, Fourrier A, - Les immunoglobulines et le complément au cours de la fièvre typhoide - Nouv. Presse Méd. 1977, 1 (6) : 962-963

69 FREDERICK GT, Bohl EJ - Local and systemic cell-mediated immunity against transmissible gastroenteritis, an intestinal viru: infection of sevine - J Immunal, 1976, 116 : 1000-1012

70 FREDERICK GN - Non parenteral vaccines for venerinary use in the united kingdom - Rev. Biol. Stand. 1976, 33 : 29-32

71 FRETER R - Mechanism of action of intestinal antibody in experimental cholera - Infect. Immunol. 1970, 2 : 556-568

72 FROTTIER J - Fièvre typhoide - Encyclopédie médico-chirurgicale - 8019 A 10 (1979)

73 FUBARA ES, Freter R - Protection against enteric bacterial infection by secretory IgA antibodies - J Immun. 1973, 111 (2) 395-403

74 GAIGNOUX Y, Bouyer M - Les infections typho-paratyphiques en France en 1963-64-65. Evolution de la morbidité, caractères épidémiologiques - Bull. INSERM, 1967,22(5) :1057-96

75 GALANOS C, LUDERITZ O, Westphal O - Preparation and properties of antisera against the lipid A component of bacterial lipopolysaccharides - Eur. J. Biochem, 1971, 24 : 116-122

76 GALBERT MA - Etude analytique des salmonelloses hospitalières au CHU de Grenoble de 1974 à 1976 (à propos de 213 observations) - Thèse méd. 1977, Grenoble nº 108

77 GALLOWAY H, Clark NS, Blackhall M - Pediatric aspects of the Aberdeen Typhoid outhreak - Arch. dis. child. 1966, 41 (215) : 63-68

78 GANGAROSA (EJ), Merson (MH) - Epidemiologie assessment of the Relevance of the so called enteropathogenic serogroups of E Coli in diarrhea - New Eng. J Med. 1977, 296 (21) : 1210-1213

79 GANGAROSA E.J. - Epidemiology of escherichia coli in the united states - J Infect. Dis 1978, 137 (5) : 634-638

80 GANGULY R, Waldman Rh - Local immunity and local immune responses - Prog. in allergy, vol. 27, 1979, p 1-68

81 GAMSKI P, Takeuchi A, Waschington O, Formal SB - Shigellosis due to shigella dysenteriae 1 : relatives importance of mucosal invasion versus toxin production in pathogenesis - J Infec. Dis, 1972, 126 : 523-530

82 GARNIER, Delamare - Dictionnaire des termes techniques de médecine - 2è éd. Paris : Maloine SA, 1974

83 GERMANIER R, Furer E - Isolation and choracterization of S. typhi-gal-E mutant Ty 21 a : a candidate strain for a live oral typhoid vaccine - J Infec. Dis, 1975, 131 : 553-558

84 GERMANIER R, Furer E - Immunity in experimental salmonellosis II basis for avirulence and protective capacity of gal E mutants of salmonella typhimurium - Infec. Immun. 1971, 4 : 663-673

85 GERMANIER R - La vaccination antityphoidique : situation actuelle -Who/ent/ 75-13

86 GERMANIER R - Vaccination against typhoid fever with a live oral vaccine - Dev. Biol. standard, 1976, 33 : 85-88

87 GIANELLA RA, Formal JB, Dammin GJ, Collins H - Pathogenesis of salmonellosis - studies of fluid secretion mucosal invasion and reaction in the rabbit ileus - J Clin. Invest. 1973, 52 : 441-453

88 GILMAN RH, Hornick RB, Woodward WE, Dupont HL, Snyder MJ, Levine Libonati JP - Evaluation of a UDP - glucose - 4 - epimerose less mutant of salmonella typhi as a live oral vaccine - J Infec. Dis 1977, 136 : 717-723

89 GIRARD JP, Du Pan MR, Triau R - Intestinal IgA antibodies in infants following immunization with an antigenic extract from pathogenic strains of E. Coli - Prog. Immunobiol. Standard, 1971, 15 : 233-240

90 GLODE M et al - Neonatal bacterial meningitis and enteric diseases of infants and children - J Infec. Dis 1977, 136 supp: 93-97

91 GOLDSCHMIDT MC, DUPONT HL - Enteropathogenic escherichia coli : lack of correlation of serotype with pathogenicity - J. Infect. Dis 1976, 133 : 153-156

92 GORZYNSKI EA, Priore RL, Neter E - Effect of immunization with common enterobacterial antigen on experimental salmonella typhimurium infection of mice - Immunol. Commun 1972, 1 : 123-130

93 GRADY G; Keush G - Pathogenesis of bacterial diarrheas - New Eng. J. Med. 1971, 285 : 831-841, 891-900

94 GRAHNEIS H - Successful field trials with oral killed shigella sonnei vaccine - Acta microbiol. Acad. Sei Hung 1974, 21 : 75-80

95 GRENIER A, Andremont A, Bardie F - Diarrhées aigues à escherichia coli : développements récents et perspectives - Nouv. presse méd. 1976, 5(34) : 2241-2244

96 GRENIER B et al - Epidémiologie des diarrhées infantiles - Ann. péd. 1973, 20 (3) : 275-282

97 GUARD O, Delpy P, Sirol J - Les infections à Salmonelles au Tchad- Méd. trop. 1973, 33 (1) : 57-66

98 GUERRANT RL - Yet another pathogenic mechanism for E Coli Diarrhea? New Eng. J. méd. 1980, 302(2) : 113-115

99 GUIBERT J, Bedrossian J, Gutmann L - Les formes inhabituelles des Salmonelloses - Gaz Méd. Fran. 1975, 82 (15) : 1761-1766

100 GUIDON Alain - Les fièvres typho-paratyphiques au Maroc -à propos de 278 observations) - Thèse méd. 1973, Bordeaux II, n°83

101 GULATI PD, Saxena SN, Gupta PS, Chuttani HK - Changing patterns of typhoid fever -AMér. J. Méd 1968, 45 : 544-548

102 GURWITH M, Hinde D, Grass R, Rowe B - A prospective Study of enteropathogenic escherichia coli in endemic diarrhead disease - JInfec. Dis 1978, 137 (3) : 292-297

103 GURWITH MJ, Wiseman DA, Chow P - Clinical and laboratory assessment of the pathogenecity of serotyped enteropathogenic escherichia coli - J.Infec. Dis 1977, 135 (5) : 736-743

104 GUY GRAND D, Grisulli C, Vassalli P - The gut associated lymphoid system nature and properties of the large dividing cells - Eur. J. Immunol. 1974, 4 : 435-446

105 HALTALIN K - Neonatal shigellosis - Amer. J Dis. child 1967, 114, 603-611

106 HEJFEC LB, Salmin LV, Lejtamn MZ, Kuz minova ML, Vaisl'eva AV, Lrevina LA, Bencianova TG, Pavlova EA, Antonova AA - A controlled feld trial and laboratory study of five typhoid vaccines in the USSR - Bull OMS 1966, 34 : 321-339

107 HEJFEC LB, Levina LA, Salmin LB, Antonova AA - Controlled field trials of killed oral typhoid and paratyphoid B vaccines and Cell - Free chemical aerosal typhoid vaccine - Dev. Biol. Standard 1976, 33 : 93-97

108 HENDERSON RH - Problèmes de la vaccination de masse et programme élargi de vaccination - Coll. INSERM CIE OMS - iNSERM, 1978 79 :349-352

109 HENDERSON - Selective health care for developing countries-letter- New En. J. Med. 1980, 302 (13) : 757

110 HILL JR, Porter P - Studies on the bactericidal activity to escherichia coli of procine serum and colostral immunoglobulins and the role of lysosyme with secretory IgA - Immunulogy 1974, 26 : 1239-1249

111 HOLLESTER ACjr, Beck MD, Gittlesohn AM - Influence of water availability on Shigella prevalence in children of farm labor families - Amér. J Public Health 1955, 45 : 354-362

112 HOOK RW, Guerrant RL - Salmonella infections - Harrison's principle of internal medecine - 9 ed. New-York : Mc Graw-Hill, 1980 641-648

113 HORNICK RB, Dupont HL, Levine MM, Gilman RH, Woodward WE - Efficacity of a live oral typhoid vaccine in Human volunteers Rev. Biol. Standard 1976, 33 : 89-92

114 HORNICK RB et al - Typhoid fever : pathogenesis and immunologic control - New Eng. J. Med. 1970, 283, 14 : 739-746 (1970)

115 HUMBERT G, Delaunay G - Aspects actuels de la fièvre typhoide - Gaz Méd. 1970, 77 (15) : 3275-3284

116 HUNTLEY CC, Robbins JB, Lyarly AD, Buckly RH - Characterization of precipataling antibodies to ruminant serum and milk proteins in humans with selective IgA deficiency - New-Engl. J Med. 1971, 284 : 7-11

117 ISHIZADA K, Newromb RW - Presence of Ye in sasal washings and sputum from asthmatic patients - J Allergy 1970, 46 : 197 cité dans Gangüly Waldman (79)

118 ISTRATI G. Meitert T, Sulea IT, Busoi C. Baron E - substitution of virulent shigella and escherichia coli variants by avirulent germs in mexed cultures - Acta microbial Acad. Sci hung 1974, 2 : 29-34

119 ISTRATI G, Meitert, Ciufecu C, Suler T, Baron E, Jipa G - Traitement de la dysenterie bacillaire chronique par un vaccin vivant antidysentérique - Arch. Roum Pathol. Exp. Microbiol. 1973, 32 : 23-33

120 IVANOFF B - Evolution des immunoglobulines intestinales et sériques de la souris au cours de la vaccination par voie orale - Doctorat d'état pharmacie, Lyon 1976, n° 119

121 IVANOFF B, Creach O, Fontanges B - Aspect actuel de la vaccination par voie orale contre les entérobactéries - Technologie et résultats - Lyon pharmaceutique 1975, 26-3, 243-254

122 IVANOFF B, Creach O, Fontanges R - Variation de l'immunité intestinale après vaccination par voie orale I; mise au point d'un protocole de vaccination par une bactérie pathogène tuée Travaux scientifiques CRSSA 1973, art. B 38: 95-97

123 JENICEK H, Roch R, Lamoureux M, Martineau G - Le rôle des vaccinations dans le recul des maladies infectieuses : le point de vue de l'epidémiologiste - Canad. J.Pub Hhth 1980, 71: 37-46

124 JOO I - Antigenicity testing of inactivated oral enteric bacterial vaccines for Human use - Dev. Biol. Stand. 1976, 33 : 75-79

125 JOO I - Problèmes actuels et perspectives de la production et du controle des vaccins bactériens - Colloque INSERM CIE OMS Ed. INSERM Paris 1978 : 135-146

126 JOCCIN H, Joyeux Y, Staub AM, Alouf JE - Obtention et propriétés d'une fraction antigénique de salmonella typhi inductrice d'anticorps protecteurs pour l'embryon de poulet - Coll. INSERM CIE OMS , INSERM 1978, 79 : 173-178

127 JOYEUX, Joccin H, Seluc B, Staub AM - RECHerche sur l'Ag X responsable de la production des Ac anti-S Typhi, protecteurs pour l'embryon de Poulet - Ann. Immunol (Inst. Pasteur) 1977, 128 C, 221-223

128 JURGENSON PF, Obsen GN, Johnsen JE, Swenson EN, - Immune Response of the human respiratory tract - J Infect. Dis 1973, 128 : 730-743

129 KETYI I, Rauss K, Vertenyi A - Oral Immunization against dysentery Acta microbiol. Acad. Sci. hung 1974, 21 : 81-86

130 KETHI I - Enterotoxins of enteric bacteria - A review - Ann. Immunol. Hung 1979, 19 : 9-24

131 KEUSCH GT, et al - Pathogeneris of shigella diarrhea - serum anticytoloxin antibody response produced by toxigenic and nontoxigenic shigella dyssenteriae 1 - J Clin Invert, 57 : 194-202 (1976)

132 HEUSCH GT, Grady GF, Mata LJ, Mc Iver J - Pathogenesis of shigella diarrhea I enterotoxin production by shigella dysenteriae 1- J.Clin. Invest. 1972, 51: 1212-1218

133 KEUSCH GT, Jacewicz K - The pathogenesis of shigella diarrhea V Relation ship of shiga enterotoxin, neurotoxin and cytotoxin - J. Infect. Dis 1975 131 :S33-39

134 KEUSCH GT, Facewicz M - The pathogenesis of shigella diarrhea VI Toxin and antitoxin in shigella flexneri and shigella sonnei infections in Humans - J Infec. Dis 1977, 135, 4 : 552-556

135 KEUSCH GI, Jacewicz M - Pathogenesis of shigella diarrhea VII : evidence for a cell membrane toxin receptor involving B_1-4-linked N-acetyl-D-glocosamine oligomers - J. exp. Méd 1977, 146 : 535-546

136 KILLANDER - Immunokistochemical studies on exocrine IgA - Structure and control of biosynthesis p. 129 -interscience, New York 1967)

137 KLIPSTEIN FA, ENGERT RF - Influence of route of administration on immediate and extended protection in rats immunized with escherichia coli Heat-Labile enterotoxin - Infect. Immun 1980, 27 (1) : 81-86

138 KLIPSTEIN FA, Engert RF, Short HB - Relative enterotoxigenicity of Coliform bacteria - J Infec. Dis. 1977, 136 (2) : 205-21

139 KONNERUP NM, York CT - Research and development of unconventinal systems for immunization - Dev. Biol. Stand 1976, 33 : 27-28

140 KOWALEWSKA D, Mulczyk M - Shigella dysenteriae - 1 - like cytotoxic enterotoxins produced by salmonella strains - Acta microbiol. Acad. Sci. Hungar 1979, 26 (3) : 217-223

141 KAZENNI M, Gunpert G, Marks MI - Clinical spectrum and carrier state of nontyphoidal salmonella infections in infants and children - Canad. Med Assoc. 1974,110 : 1253-1257

142 KUBINYI L; Kiss I, Lendvai KG - Epidemiological-statistical evaluation of oral vaccination against infantile escherichia coli enteritis - Acta Microbiol. Acad. Sci hung, 1974, 21:187-191

143 LOBEGARRE J, Thevaneau JJ, Cluzet C, Desprunue J, Chopard P, Toure MR - Aspects particuliers des septicémies salmonellieres au Gabon - rôle prédomiant de S typhimurium - Méd. Trop 1973, 33 (5) : 463-469

144 LECHAT MF, Borlee-Grimee I, Jeanie E - approche épidémiologique au problème de la vaccination - J Pharm. Belge 1976, 58 (6) - 549-572

145 LEGENDRE P et al - Répartition actuelle des salmonelloses en Gironde - Bordeau Méd 1976, 9 (21) : 1649-1652

146 LEHMAN JD, Smith JN, Miller TE, Barnett JA, Sanford JP, - Local immune response in experimental pyclonephritis - J Clin. invest. 1968, 47 : 2541

147 LE MINOR L. - Problème mondial des salmonelloses - Gaz. Méd. Fra 1975, 82, 15 : 1735-1736

148 LE NOC P - Depistage des porteurs de salmonella en collectivité rurale (village d'Atichwa) - Méd. Afric. Noire 1970, 17: 849-850

149 LESNIAK Lv, Levenbok IS, Fedotova YM, Belaya YA, Sergeev VV, Jikidze EK, Kautaradze KN, Eleina SI - Laboratory safety testing of live sysentery vaccine strains - Acta microbiol Acad. Sci hung 1974, 21 : 87-98

150 LETONTURIER P, Calamy G, Robineau M, Modai J, Bastin R, Donart A - La fièvre typhoide à propos d'une récente série de 100 observations - Lyon Méd. 1971, 225 (n° spécial) : 85-98

151 LEVINE MM at al : Lock of person to person transmission of enterotoxigenie escherichia coli despite clone contact - Amér. J Epid. 1980, 111, 3 : 347-355

152 LEVINE MM, Gamfarose EJ, Barrow WB, Morris GK, Wells JG, Weiss CF- Shigellosis in custodial institutions IV. In vivo stability and transmissibility of oral attenuated streptomycin-dependent shigella vaccines - J. Infect. Dis.1975, 131, 6 :704-70

153 LEVINE MM, Dupont HL, Hornick RB, Snyder MJ, Woodward W, Gilman RH Sibonati JP - Attenuated streptomycin-dependent salmonella typhi oral vaccine. Potential deleterious effects of lyophilisation - I. Inf. Dis 1976, 133 : 424-429

154 LEVINE MM, Woodward WE, Formal SB, Gemski P, Dupont HL, Hornick RB Snyder MJ - Studies with a new generation of oral attenuated shigella vaccine : escherichia coli bearing surface antigens of shigella flexneri - J. Infec. Dis 1977, 4 : 577-582

155 LEVINE MM, Dupont HL - Pathogenesis of shigella dysenteriae type 1 dysentery - J. Infec. Dis 1973, 127 : 261-270

156 LEVINE MM, Dupont HL, Hornick RB - Immunity to shigella - Clin. Res. 1970, 18 : 689 - 699

157 LEVINE RJ, Khan MR, D'Saura S et al - Failure of sanitary wells to protect against cholera and other diarrheas in bangaladesh - Lannet 1976, 2 : 86-89

158 LEVY JM, Minck R, Le minor L - Traitement et prévention des infections entérales à E Coli pathogènes du nourrisson - Nouv. Presse méd. 1973, 2 (2) : 1520

159 LINDE K, Koch H - cité par Dupont - Zbl NakI, I abt Orig. 1969, 476-478

160 MALESIEUX G - Epidémie hospitalière à salmonella stanleyville - Méd. Trop. 1970, 30 (2) : 162-166

161 MANDAL KB, Mani V - Colonic involvement in salmenollosis - Lancet 1976, 1 (7695) : 887-888

162 McCABE WR, Bruins SC, Craven DE, Johns M - Cross reactive antigens their potential for immunization induced immunity to Gram-negative bacteria - J Infec. Dis 1977, 136 S : S161-166

163 Mc IVER J, Grady GF, Formal SB - Immunisation with shigella dysenteriae type 1 : evaluation of antitoxic immunity in prevention of experimental disease in rehsus monkeys -JInfec. Dis. 1977, 136 (3) : 416-421

164 MEITERT I, Istrati G et al : -prophylaxie de la dysenterie bacillaire par un vaccin vivant anti-dysentérique dans une collectivité d'enfants neuropsychiques - Arch. Roum. Pathol. Exp. microbiol. 1973, 32 : 35-44

165 MEITERT I, Sulea IT, Gogulescu L, Baron E, Tempea C, Istrali G - Immunogenic value of live, inactivated and cell-free dysentery vaccines - Acta micorbiol. Acad. Sci Hung 1974, 21:103-107

166 MEL DM, Papo RG, Terzin AL, Vuksic L, - Studies on vaccination against bacillary dysentery - 2 - safety tests and reactagernicity studies on a live dysentery vaccine intended for field trials - Bull OMS 1965, 32 : 637-645

167 MEL DM, Terzin AL, Vuksic L - Studies on vaccination against bacillary dysentery I Immunization of mice against experimental shigella infection - Bull OMS 1965, 32 : 633-636

168 MEL DM, Arsic BL, Radovanovic ML, Kaljolovic R, LItvinjenko S - Safety tests in adults and children with live oral typhoid vaccine - Acta micorbiol. Acad. Sci hung 1974, 21 : 161-166

169 MEL DM, Terzin AL, Vuksic L - Studies on vaccination against bacillary dysentery 3 Effective oral immunization against shigella flexneri 2a in a field trial - Bull OMS 1965, 32 : 647-655

170 MEL DM, Arsic BL, Nikolic BD, Radovanic ML, - Studies on vaccination against bacillory dysentery 4 oral Immunization with live monotypie and combined vaccines - Bull. OMS 1968, 39 : 375-389

171 MEL D; Gangarosa EJ, Radovanovic ML, Arsic BL, Litvingenko S - Studies on vaccination against bacillary dysentery 6 Protection of children by oral immunization with streptomycin-Dependent shigella strains - Bull OMS 1971, 45 : 457-464

172 MEL DM, Arsic BL, Radovanovic ML, Litvinjenko SA - Live oral shigella vaccine : vaccination schelule and the effect of booster dose - Acta microbiol. Acad. Sci 1974, 21 : 109-114

173 MERLET M et al - Aspects cliniques actuels des salmonelloses de l'adulte - Bord. Méd 1976, 9 (21) : 1653-1658

174 MERSON MH, Sock RB, Islam S, Sakloyen G, Huda N - Disease due to enterotoxigenie escherichia coli in bangaladesh adults : clinical aspects and a controlled trial of tetracycline - J. Infec. Dis. 1980, 141 (6) : 702-710

175 MIKHAILOV IF, Sergeev VV, Ekina SI - Pathogenic properties of streptomycin-dependent mutants of S. Flexneri and their revertan Zh Mikrobiol. epidemiol. Immunibiol. 1968, 11 : 10-14

176 MOCHMANN H, Ocklitz HW - Oral immunization against enteric infections using inactivated bacteria A review - Acta Microbiol. Acad. Sci. hung 1974, 21 : 3-10

177 MOCHMANN H, Ocklitz HW, Weh L, Heinrich H - Oral immunization with an extract of escherichia coli enteritidis - Acta microbiol; acad. Sci hung 1974, 21 : 193-196

178 MODAI J, Coquin Y - Aspects biologiques actuels des Fièvres typhoides - Nouv. presse méd. 1977, 6 (25) : 2222-2226

179 MOLINARI JL, Flisser A, Cobrera R - Immunidad ineucida con faccion ribosomale obtenida de Salmonella typhi 2a contra diversos cepas de S Typhi - Rev. Latino-amér. microbiol. 1975, 17: 149-156

180 MONNET P - Etat actuel et tendances concernant la vaccination anti-typho-para-typhoide - Lyon Méd. 1978, 240 (13) : 31-36

181 MOON H, Nagy B, Issacson R - Intestinal colonization and adhésion by enterotoxigenic escherichia coli : ultrastructural observations on adherence to heal epithelium of the pig - J. Infec. Dis 1977, 136, suppl. 124-128

182 MONN HW et al - Mechanisms of association of enteropathogenic E Col with intestinal epithelium - Amer. J. Clin. Nutr. 32 : 119 127, 1979

183 MOREAU MC et al : Increase in the population of accodenal immunoglobulin A plasmocytes in axenic mice associated with different living or dead bacterial strains of intestinal origin - Infection and immunity, vol. 21(2), Aug 1978, p. 532-539

184 MORRIS JA, Wrag C, Sojka WJ - Passive protection of lands against enteropathogenic E Coli role of antibodies in serum and colostrum of dams vaccinated with K99 antigen - J. Méd. microbiol. 1980, 13 : 265-271

185 NAGY B - Vaccination against cows with a K99, extract to protect newborn calves against experimental enterotoxic colibacillosis Infect. Immun. 1980, 27 (1) : 21-24

186 NAHON E. Bavay J, Sigwald F - La vaccination anti-typho-paratyphique Aet B par voie intradermique - Concours méd. 101, 20 : 3355-3360 (1979)

187 NELSON - textbook of pediatries - Vaughan, McKay, 10th Ed. Philadelphia : WB saunders, 1975

188 O'BRIEN AD et al - Shigellosis and E Coli diarrhea : relative importance of invasive and toxigenic mechanisms - An J. Clin. Nut. 32 : 229-233, 1979

189 OFECK I, Beachey EH - Bacterial adherence - Adv Int. Med 1980, 25 : 503-532

190 OMS : Evaluation of typhoid vaccines in the laboratory and in a controllec fiels trial in Poland - Comité plonais de la typhoide - Bull 1965, 32 : 15-27

191 OMS : A controlled field trial of acetone dried and inactivated and Heat-Phenol-inactivated typhoid vaccines in British Guiana Typhoid Panel, UK, Dept of Tech. coopération - Bull 1969, 30: 631-634

192 OMS - A controlled fiels tral of the effectiveness of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia - Bull 1964, 30 : 623-630

193 OMS - Immunité intestinale et alaboration de vaccins : memorandum OMS - Bull 1980, 58 (2) : 257-274

194 OMS - Les vaccins buccaux contre les entérobactéries - Série de rapports tech. nº 500

195 OMS - Lasurveillance, moyen de prévenir et de réduire les risques pour la santé, associés aux entérobactéries antibiorésistantes -Série de rapports techniques, 1978 nº624

196 OMS - Infections entériques à campylobacter, Yersinia, salmonella et shigella - Bull. 1980, 58 (5) : 691-711

197 OMS - Annuaire de statistiques sanitaires mondiales - Genève 1979

198 ORSINI A, Louchet E; Raybaud C, Bayer J, Fossat P - Le pronostic actuel de la fièvre typhoide chez l'enfant. A propos de 171 observations Péd. 1966, 21, 6 : 645-657

199 PAILLERET F, Orio J, Assi Adou J, Essah Nomal P. Kouame K - Les salmonelloses de l'enfant africain - Méd. Afr. Noire, 1970, 17, 743-745

200 PETHEO G, Galantai E, Hetyei P, szollosy E, Bodis L - A sensitive and rapid method for antibody determination by gel absorption- Acta Microbiol. Acad. Sci. hung 1974, 21 : 197-208

201 PICKERING LK, et al - Isolation of enteric pathogens from asymptomatic student from the unitel States and Latin America - J.Infec 1977, 135, 6 : 1003-1005

202 PIECHAUD D et al - Résistance aux antibiotiques de 270 souches de shigella des sous groupes A et C - Ann. Inst. Pasteur 1969, 116 : 205-209

203 PIECHAUD D - Les shigelloses - Encyclopédie médico-chirurgicale : 8026 A10 (1977)

204 PIERCE NF - Intestinal Antibodies - J. Infec. Dis 1978, 137 : 661-662

205 RADOVANOVIC MR - Aperçu sur la situation vaccinale et ses tendances évolutives dans la région europe de l'OMS - Colloque INSERM-CIE-OMS - Ed. INSERM, Paris 1978 : 31-42

206 RAETTIG H - Combined vaccines from inactivated enterobacteria for oral application - Prog. Immunobiol. Stand 1971, 15 : 49-55

207 RAETTIG H - L'immunisation "locale" au moyen de microorganismes inactivés, cent ans après la naissance de Besredka - Bull. Inst. Pasteur 69 (1) : 91-97, 1971

208 RASKOVA H, Racha K - Escherichia coli enterotoxin - Biochim. Phar. 1977, 26 : 1103-1108

209 RAUSS K, Ketyi I, Szendrei L, Verténvi A - Immunization of infants against escherichia coli enteritis - Acta micorbiol. Acad. Sci. hung 1974, 21 : 181-185

210 REY M - Place des vaces dans la lutte contre les infects entériques bactériens - Méd. Trop. 39(4) : 457-62, juillet-aout 79

211 RIVIER D - Adherence structures of ETEC and pathogenicity : role of antibodies directed against adherence structures in Immunity to E Coli Diarrhea - Bull. Inst. Pasteur 77(4) : 375-384 (1979)

212 ROBERTSON J, Calwell JR, Castel JR, Waldman RH, - Evidence for the presence of components of the alternative (properdin) pathway of complement activation in respiratory secretions - J Immun. 1976, 117 : 900-906

213 Robertson RP, Wamab FA, Raasch FO - Evaluation of chloramphenicol and Ampicillin in salmonella enteric fever

214 ROSENBERG M, Weissman J, Gangarosa E, Reller B, Beasley R - Shigellosis in the US : ten years review of nation wide surveillance : 1964-1973 - Amér. J Epidem. 1976, 104, 5 : 543-551

215 ROUT WR, Formal SB, Ghianella RA, Dammin GJ - Pathophysiology of shigella in the rhesus monkey : intestinal transport, morphological and bacteriological studies - Gastroenterology 1975, 68 : 270-278

216 ROWE B, Scotland S, Grass RJ - Enterotoxigenie escherichia coli causing infantile enteritis in Britain - Lancet 1977, 1 (8002): 741

217 RUDY R, Nelson J - Enteroinvasive and enterotoxigenie escherichia coli - occurrence in acute diarrhea of infants and children - Amér. J. Dis, 1975, 129 : 668-672

218 RUDZIK O, Chancy RL, Perey D, Day R, Bienenstock A - Repopulation with IgA containing celles of bronchial and intestinal lamnia propria after transfer of homologous Peyer's patches and bronchial lymphocytes - J Immun. 1975, 114 : 1599-1604

219 RYDER R, Kaslow RA, Wells JG - Evidence for enterotoxin production by a classic enteropathogenic serotype of escherichia coli - J Infec. Dis 1979, 140, 4 : 626-628

220 SACK DA, Mc Laughlin J, Sack RB, Orskov F, Orskov I - Enterotoxigenic escherichia coli isolated from tatients at a hospital in Docca - J Infec. Dis. 1977, 135, 2 : 275-279

221 SACK RB, Serotyping of E. Coli - Lancet 1976, 1 : 1132

222 SACK RB - The epidemiology of diarrhea due to enterotoxigenic escherichia coli - J. Infec. Dis 1978, 137 (5) : 639-640

223 SACK RB, Dack DA, Melhman IJ, Orskov F, Orskov I - Enterotoxigenic escherichia coli isolated from Food - J Infect. Dis 1977, 135 (2) : 313-316

224 SANDERS WL - Treatment of typhoid fever : a comparative trial of ampicillin and chloramphenicol - Brit.Méd. J 1965, 2 :1226-27

225 SANTE - Securité sociale - Statistiques et commentaires 1980, 5

226 SOPHRA I, Winter JW - Clinical manifestations of salmonellosis in man ; an evoluation of 7779 human infections identified at the New Yord salmonella center - New England J. Med. 1957, 256 : 1128-1134

227 SATTERWHITE TK, Dupont HL, Evans DG, Evans DJ - Role fo escherichia coli colonization factor antigen in acute diarrhea - bancet 1978, 2 : 181-183

228 SCHLIERSMANN DJ, Atchley FO, Wilcomb MJ, Welch SF - Relation of environmental factors to the occurrence of enteric discases in areas of eastern Kentucky - Pub. Hlth Monogr, 1958, n°54, US government printing office, Wash DC

229 SCHMIT - Dufour A, Makulu A, Gatti, Vandepitte J - Contribution à l'étude de la shigellose à Kinshosa - Méd. Trop 1972, 32 (3) 253-265

230 SCHRODER SA & al - Epidemie salmonellosis in hospitals and institutions : a five year review -1963-67- New Eng J. Méd. 1968, 279 (13) : 674-677

231 SERGEEV VV, Elkina SI, Solodnikov YP, Shuster BY, Sergeeva GS, Bulk Bobkin SV - Safety, reactivity and effectivenese testing of live shigella flexneri vaccines in laboratory animals and children - Acta microbiol. Acad. Sci hung 1974, 21 : 121-128

232 SOURS HE, Smith DG - Outbreaks of foodborne disease in the United states, 1972-1978 - J. Infec. Dis 1980, 142, 1 : 122-125

233 STEELE EJ - Efficiency of antibody classes in cholera immunity - Thesis adelacde 1975, cité par Waldmann (79)

234 STEINBERG SE et al - Comparinon of secretory and histological effects of shigella and cholera enterotoxins in rabbit jejunum - Gastroenterologie 1975, 68 : 309-317

235 STROBER W, Krakoven R, Klaevelan HL, Reynolds HY, - Secretory component deficiency. A disorder of the IgA immune system - New Eng. J Med. 1976, 294 : 351

236 SZTURM - Rubinstein S, Piechaud D, d'Hauteville H - Epidemiologie de la dysenterie : les contaminations familiales - Acad. Nat. Méd. 1970, 154 : 188-192

237 SZTURM - Rubinstein S, Piechaud D, d'Hauteville H - La dyssenterie bacillaire, maladie endémique - Bull. Soc. Path. Exotique 1970, 63, 3 : 301-304

238 TADA T, Ishizaka K - Distribution of E-Forming in lymphoid tissues of the human and monkey - J Immun. 1970,104 : 377-385

239 TALLON, Hugues - Les shigelloses au CHU de Grenoble de novembre 73 à octobre 78 ; aspects bactériologiques, épidémiologiques, et cliniques - Thèse médecine, Grenoble, 1979 n° 46

240 TAPA S, Cvjetanovic - Controlled field trial on the effectiveners of one and two doses of acetone inactivated and dried typhoid vaccine - Bull Who, 1975, 52 (1) : 75-80

241 THITO W, Suger E, Schlosshardt J - Efficacy testing of oral bacterial vaccines by localized haemolysis in gel - Acta Microbiol. Acad. Sci. hung, 1974, 21 : 41-44

242 THOMPSON RA, Asquith P, Cooke WT - Secretory IgA in the serum - Lancet 1969, ii : 517-519

243 THOREN A, Wolde-Mæriam T, stintzing G, Wadström T - Antibiotis in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic escherichia coli - J Infec. Dis 1980, 141 (1) : 27-31

244 THORNE GM, Gorbach SL - Shigella vaccines, shigella pathogens - Dr Jekyll and Mr Hyde - J Infect. Dis 1977, 136 (4) : 601-604

245 TOURVILLE DR, Adler RH, Bienenstock J, Tonnari TB - The human secretory immunoglobulin system. Immunohistological localisatio of hA, secretory "piece" and lactoferrin in normal human tissues - J. Exp. Med. 1969, 129 : 411-418

246 TRIAU R, Ayme G, Donikian R, Mynard MC, Valette L - Essais de preparation d'un orovaccin anticolibacillaire et contrôles de laboratoire - Progr. Immunobiol. Stand. 1970, 4 : 380-385

247 TURCK M, Schaberg D - Escherichia coli infections - Harrison's principles of internal medecine 9 ed. New-York : Mc Graw-Hill, 1980 : 629-631

248 ULSHEN MH, Rollo JL - Pathogenesis of escherichia coli gastroenteritis in man - another mechanism - New-Eng. J. Med, 302, 2 : 99-101 (1980)

249 VAN ZIJL - Enquête epidémiologique mondiale sur les maladies diarrhéiques : 1960-65 - Bull OMS 1966, 35 : 246-261

250 VAN ZIJL WJ - Houseflies, the availability of water, and diarrheal disease - Bull OMS 1966, 35 : 249-61

251 VERLIAC F - Les salmonelloses de l'enfant - Concours méd. 1978, 46 : 7669-7683

252 VERMEIL R - Contribution à l'étude des septicémies à salmonelles, considérations épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques à propos de cent vingt cas observés à l'hopital de Libreville (Gabon) - Thèse méd. 1974, Dijon n° 38

253 VIALLIER J, Sedalliam A, Chassignol S, Moulin A, Barthe J - Fréquence et valeur pathogène des shigella isolées par coproculture - Lyon Méd. 1966, 215 : 5-11

254 VIALLER J, Lenglet JP, Tolot F - Fréquence et difficulté de diagnostic des salmonelloses humaines - J. Méd. Lyon 1968, 521-35

255 VILDE JL, Lagrange P, Koskas E, Bastin T - Physiopahtologie des infections à salmonella - Méd. Mal Infect. 1978, 6 : 295-302

256 WAGNER M - Vaccination et morbidité - Colloque INSERM CIE OMS ; Ed. INSERM Paris, 1978 : 49-52

257 WAHDAM MH - A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty 21 a - Bull OMS 58(3) : 469-474 (1980)

258 WALDMAN RH, Mach JP, Stella MM, Rowe DS - Secretory IgA in human serum - J Immun. 1970, 105 : 43-48

269 WALDMAN RH, - L'IgA et l'immunité ¢ au cours de l'immunisation locale - Bull. Inst. Pasteur 1971 69 (1) : 79-90

260 WALKER WA, in Schlissinger - Immunological mechanisms controlling macro-molecular penetration in the small intestine - Amér. Soc. Micorbiol. Washington 1975 : p.59 cité par Ganguly/ Waldmann (79)

261 WALSH JA, Warren KS - Selective primary health care : an interim strategy for disease control in developing countries - New. Engl. J. Med. 1979, 301 : 967-974

262 WAREMBOURG H, Fournier A, Tacquet A, Wattel F, Catsaras D, Scherperel P, Toutony - Revue clinique de 50 fièvres typhoparatyphiques - Lille Méd. 1972, 17 (11) : 1487-1495

263 WEISMANN J et Al - Shigellosis in day care centers - Lancet 1975, 1 : 88-90

264 WERNET P, Brece H, Knop J, Rowley D - Antibacterial action of specific IgA and Transport of IgM, IgA, and IgG from serum into the small intestine - J Infect. Dis 1971, 124 : 223-234

265 WHO - Repart of a who expert comittu on enteric infections - Tech. report series, 1964, nº 288

266 WHO - Escherichia coli diarrhoea - Bull. 1980, 58(1) : 23-36

267 WHO - Killed oral typhoid vaccines - 1980, BO/73-1

268 WHO - Requirements for typhoid vaccine -19th report of the Who expert commission on biological standardization - Technical report series 1967, 361 : 61-75

269 WHO - Dynamics of acute bacterial diseases : epidemiological models and their application in public health - Bull. 1978, 56, supplement nº 1

270 WILLIAMS RC, Gibbons RJ - Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A : a mechanism of antigen disposal - Science 1972, 177 : 697

271 WILSON ID - Studies on the opsonic activity of human secretory IgA using an in vitro phagocytosis system - J. Immuno. 1972, 108 : 726-730

272 YOUNG LS, Stevens P - Cross protective immunity to gram negative bacilli : studies with core glycolipid of salmanella minnesota and antigens of streptococcus pneumoniae -JInfec. Dis. 1977, 1365 : S174-S180

273 ZOHCER M, Prasad BG, Govil KK - A note on urban water supply in Uttar pradesh - J. Indian Méd. Assoc. 1962, 38 : 17-82

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR M. GUEDENET ROBERT

C O N C L U S I O N S

Aucune vaccination par voie orale, de sécurité et d'efficacité prouvées, n'est actuellement commercialisée ; l'amélioration de l'hygiène publique et individuelle est à présent la meilleure méthode pour combattre ces maladies.

Cependant, des vaccinations par voie orale anti-fièvre typhoide et shigellose nous paraissent aptes à être commercialisées dans les années à venir. Ces vaccinations seraient d'une grande utilité lors de la survenue d'épidémies.

La lutte contre les maladies intestinales dans les pays en voie de développement aurait une efficacité maximum, si ces vaccinations étaient utilisées dans des programmes d'immunisation de masse, au moins pour les groupes de population les plus exposés, en attendant que la mise en place des moyens d'assainissement et de soins médicaux ait pû apporter ses bénéfices.

Lorsque cette mise en place sera réalisée, comme elle l'est déjà dans les pays développés, la vaccination anti-shigellose sera toujours d'une grande utilité pour certains groupes de population à haut risque, en particulier les handicapés mentaux et les malades psychiatriques institutionnalisés.

Des bases expérimentales existent pour le développement de vaccinations par voie orale contre les entérites à escherichia coli entérotoxigènes. Une telle vaccination pourrait avoir une utilité pratique, en dépit du nombre élevé de doses qui semblent nécessaires, pour des voyageurs et pour les enfant nourris au sein.

Aucune vaccination polyvalente contre les salmonelloses non typho-paratyphiques n'est actuellement envisagée. Sa recherche nous parait intéressante en vue d'une utilisation pour les animaux, source importante de contamination humaine.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 19 Mai 1981

Le Doyen,